VACCINATION

ET

SÉROTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSES

REVUE GÉNÉRALE

ET

NOUVELLES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✻)............... Doyen
TRUC........................ Assesseur

PROFESSEURS

Clinique médicale..........................	MM. GRASSET (✻).
Clinique chirurgicale..........................	TEDENAT.
Clinique obstétricale et gynécologie..........	GRYNFELTT.
— — M. Vallois (ch. du cours).	
Thérapeutique et matière médicale	HAMELIN (✻).
Clinique médicale..........................	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses...	MAIRET (✻).
Physique médicale..........................	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicale	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE.
Clinique ophtalmologique...........	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie	VILLE.
Physiologie..................................	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne..........................	DUCAMP.
Anatomie....................................	GILIS.
Opérations et appareils....................	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie..............	SARDA.
Clinique des maladies des enfants...........	BAUMEL.
Anatomie pathologique......................	BOSC.
Hygiène.....................................	H. BERTIN-SANS.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.
Professeurs honoraires : MM. JAUMES, PAULET (O. ✻), E. BERTIN-SANS.
Secrétaire honoraire : M. GOT.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Accouchements..........................	MM. PUECH, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées..	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards.	VIRES, agrégé.
Pathologie externe......................	L. JEANBRAU, agrégé.
Pathologie générale	RAYMOND, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM LECERCLE	MM. PUECH	MM. VIRES.
BROUSSE	VALLOIS	L. IMBERT.
RAUZIER	MOURET	VEDEL.
MOITESSIER	GALAVIELLE	JEANBRAU.
de ROUVILLE	RAYMOND	POUJOL.

M. IZARD, *secrétaire.*

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :
MM. RODET, *président.*
GRASSET
RAUZIER
GALAVIELLE

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER. — FACULTÉ DE MÉDECINE N° 60

12

VACCINATION
ET
SÉROTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSES

REVUE GÉNÉRALE
ET
NOUVELLES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de médecine de Montpellier
LE 11 JUIN 1904

PAR

Louis RIMBAUD
Né à Montpellier
Externe des hôpitaux de Montpellier (Concours 1897)
Interne des hôpitaux de Montpellier (N° 1, Concours 1901)
Préparateur à l'Institut Bouisson-Bertrand

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CENTRALE DU MIDI
Hamelin Frères

1904

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A MES PARENTS ET AMIS

A L'INTERNAT

L. RIMBAUD.

A M. LE PROFESSEUR HAMELIN

Chevalier de la Légion d'honneur

Affectueuse reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE ET EXCELLENT MAITRE

M. LE PROFESSEUR RODET

A MON MAITRE M. LE PROFESSEUR GRASSET

Chevalier de la Légion d'honneur

A MON MAITRE M. LE PROFESSEUR FORGUE

A MON MAITRE ET AMI

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RAUZIER

A MON EXCELLENT AMI ET MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GALAVIELLE

L. RIMBAUD.

A mes Maîtres des hôpitaux de Montpellier

EXTERNAT

—

1898. — M. le Professeur FORGUE

M le Professeur GRASSET

INTERNAT

—

1901. — M. le Professeur HAMELIN

M. le Professeur-Agrégé VIRES

M. le Professeur ESTOR

1902. — M. le Médecin-Principal FORGUES

M. le Professeur CARRIEU

1903. — M. le Professeur FORGUE

MM. les Professeurs Agrégés PUECH et VALLOIS

1904. — M. le Professeur GRASSET.

L. RIMBAUD.

AVANT-PROPOS

Nos études médicales, qui semblaient devoir ne jamais finir, ont eu cependant une fin, et, arrivé à leur terme, nous sommes presque étonné et infiniment ému en nous retraçant tout ce qu'elles nous ont valu en enseignements et tout ce qu'elles nous ont acquis en sympathies et en amitiés.

Privé tout jeune d'un père bien-aimé, c'est notre mère qui a fait de nous ce que nous sommes ; nous lui devons tout, nous ne l'oublierons pas.

Parmi nos maîtres, l'un d'eux qui, avec tant d'autres, avait su acquérir toute la sympathie et toute l'amitié respectueuse de l'élève, a voulu permettre que nous lui donnions l'affection d'un fils ; elle lui est acquise, qu'il l'accepte avec toute notre reconnaissance.

Pendant près de quatre années, nous avons vécu tous les jours au laboratoire et suivi les enseignements de M. le professeur Rodet. Notre maître est devenu notre ami. Il nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, qu'il nous a inspirée et qu'il a dirigée. Nous le prions d'accepter ici tous nos remerciements et de croire à toute notre gratitude.

Dès notre première année d'hôpital, pendant notre externat et notre internat ensuite, M. le professeur Forgue a conquis toute notre admiration pour son sens clinique et sa science opératoire. Nous avons bientôt trouvé en lui un conseiller affectueux; au cours de nos études, il nous donna maintes

preuves de son affection ; nous ne l'oublierons pas et tout notre dévouement lui est acquis.

Que notre maître, M. le professeur Grasset, dont nous avons été l'externe et l'interne, reçoive ici tous nos remerciements pour les éminents enseignements que nous avons reçus de lui et pour les nombreuses marques d'amitié qu'il nous a si souvent accordées.

Pendant notre internat, MM. les professeurs Carrieu et Estor furent pour nous des amis en même temps que des maîtres éclairés ; à eux merci pour leur bienveillance et pour leur sympathie.

Nous devons remercier encore de leurs leçons M. le médecin principal Forgues, MM. les professeurs agrégés Vires, Puech, Vallois et Vedel, qui furent nos chefs de service pendant notre internat. De tous nous gardons un précieux souvenir.

Pour toutes les marques d'amitié que nous prodigue sans cesse M. le professeur agrégé Galavielle, nous devons aujourd'hui lui donner la certitude que nous le considérons comme un de nos amis les plus vrais et les plus sincères.

Nous remercions aussi M. le professeur Granel de tout l'intérêt qu'il nous a toujours porté.

M. le professeur agrégé Rauzier nous a dirigé avec science et sollicitude dans la préparation de notre internat ; il doit savoir qu'il a suscité en nous un complet dévouement et un très vif attachement.

A l'ami si cordial qu'est pour nous M. le professeur agrégé Jeanbreau, nous ne dirons pas nos sentiments, il les connaît suffisamment, croyons-nous. M. le professeur agrégé Poujol sait aussi toute ma sympathie ; qu'il m'excuse de la lui rappeler.

Merci enfin à M. le professeur agrégé Lapeyre et à M. le docteur Ed. Grynfeldt, chef des travaux d'histologie, pour

l'instruction que nous avons reçue d'eux aux conférences d'internat.

Nous tenons à remercier également M. le docteur Lagriffoul, chef des travaux de microbiologie, de l'amabilité de sa fréquentation quotidienne au laboratoire et des conseils amicaux que nous eûmes de lui, dans nos débuts en bactériòlogie.

En terminant, nous voulons enfin grouper dans un même sentiment de sympathie les camarades nombreux que nous rencontrâmes durant nos neuf années d'études médicales ; parmi eux, quelques-uns ont été et sont restés nos amis bien chers; loin ou près, qu'ils soient assurés de notre inaltérable amitié.

Notre dernier souvenir est pour l'internat des hôpitaux de Montpellier, où nous avons vécu près de quatre années et dans lequel nous avons toujours trouvé la meilleure camaraderie et la plus franche loyauté.

Partis avant nous, beaucoup de nos anciens ont emporté avec eux un peu de notre cœur; nous laissons à ceux qui restent l'assurance de toute notre cordiale sympathie.

INTRODUCTION

On a tout tenté et il n'est rien que l'on ne tente encore pour la cure de la tuberculose. Il n'est pas de maladie contre laquelle tout l'arsenal thérapeutique ait été plus complétement employé et se soit montré plus impuissant. Aussi dès la naissance des méthodes sérothérapique et toxinothérapique les chercheurs se sont-ils mis à l'œuvre, dans l'espoir de trouver là le remède spécifique. Le règne végétal et le règne minéral ne fournissaient pas d'agents antituberculeux efficaces : on rechercherait ces agents dans le germe même de la maladie, dans le microbe ; le bacille tuberculeux fournirait lui-même les agents de sa propre destruction, et dans l'organisme malade on utiliserait, en les renforçant, les produits formés pour sa défense dans les tissus et dans les humeurs. Et, depuis près de quinze ans, vaccination et sérothérapie antituberculeuses sont à l'ordre du jour dans les laboratoires ; innombrables sont les travaux suscités par cette passionnante question, et il semble que les insuccès, loin de décourager l'ardeur des savants, l'ont, au contraire, singulièrement aiguillonnée.

C'est un aperçu sommaire des plus importants de ces travaux que nous voulons donner.

Dans toutes ces études, deux buts ont été poursuivis : d'une part, faire de la vaccination active ; d'autre part, pré-

parer des animaux pour obtenir un sérum curateur. C'est ainsi que nous diviserons notre travail.

Dans une première partie, nous passerons en revue les *diverses tentatives d'immunisation* ; dans la seconde, nous étudierons les *tentatives de sérothérapie*. Nous terminerons par l'exposé de nos recherches personnelles, qui se rattachent aux deux méthodes.

VACCINATION

ET

SÉROTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSES

REVUE GÉNÉRALE

ET

NOUVELLES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

PREMIÈRE PARTIE

TENTATIVES D'IMMUNISATION ANTITUBERCULEUSE

CHAPITRE PREMIER

IMMUNITÉ ACQUISE PAR VOIE NATURELLE.

L'immunité contre la tuberculose est une résistance particulière de l'organisme contre le bacille tuberculeux ou ses produits toxiques.

Aucune espèce animale n'est douée d'une immunité naturelle à l'égard de la tuberculose, et, si le pigeon ou la poule résistent assez bien à la tuberculose humaine, ils sont facilement infectés par la tuberculose aviaire.

Mais y a t-il pour la tuberculose une immunité acquise par voie naturelle ?

Bien avant l'ère de la microbiologie médicale, on savait que certaines maladies, après une première atteinte, déterminent un état réfractaire de l'organisme à une nouvelle invasion ; telles sont : la rougeole, la variole, etc. Nous savons, au contraire, que d'autres maladies infectieuses récidivent : pneumonie, érysipèle, ne laissant après elles aucune immunité ou, du moins, ne laissent qu'une immunité très courte.

La tuberculose paraît entrer dans la catégorie des maladies qui ne confèrent pas d'immunité naturelle. Dans la tuberculose viscérale, procédant par poussées successives jusqu'à la mort, la réceptivité du malade pour le virus tuberculeux ne paraît pas se modifier sensiblement après une première atteinte, puisqu'une deuxième poussée est possible et peut être aussi grave que la première.

Et cependant Koch (1) a montré que les cobayes suffisamment tuberculisés se comportent autrement que les cobayes normaux vis-à-vis de l'infection tuberculeuse : il inocule à des cobayes une culture pure de bacilles tuberculeux humains ; les ganglions correspondants à la région inoculée se tuméfient bientôt ; six semaines après cette première infection, qui est nettement positive, il fait une seconde inoculation avec la même culture dans un autre point du corps. D'après l'auteur, cette seconde tentative reste toujours infructueuse : les ganglions correspondants ne se tuberculisent pas ; sur le point inoculé se forme une eschare volumineuse, qui tombe, ne laissant aucun ulcère permanent ; en d'autres termes, le cobaye tuberculisé, depuis six semaines a acquis une immunité suffisante pour résister à la réinoculation.

Strauss (2), qui répéta ces expériences sur le cobaye, obtint aux points de réinoculation des abcès caséeux avec adénopa-

(1) Koch, *Berliner klinische Wochenschrift*, 1890.

(2) Strauss, *La Tuberculose et son bacille*, Paris, 1895.

thie correspondante ; mais ces abcès étaient moins volumineux que ceux qui répondaient aux premières inoculations, « comme si la réaction locale provoquée par les réinfections répétées devenait de moins en moins accusée ».

Déjà, en 1886, Marfan (1) avait cru avoir observé que les malades porteurs d'adénites scrofuleuses complétement guéries, ou de cicatrices de lupus complétement éteint, ne présentaient jamais de symptômes de phtisie pulmonaire. Il a fait plusieurs fois cette observation sur des infirmiers, qui vivaient pourtant dans un milieu essentiellement propre à la contagion.

Malheureusement les faits signalés par Marfan restent isolés ; ils sont loin de constituer la règle, et les cliniciens sont presque tous unanimes à signaler la fréquence de la phtisie pulmonaire chez les individus porteurs de cicatrices de scrofule ou chez les sujets atteints de lupus.

Du reste Charrin (2) avait déjà démontré que, chez des cobayes atteints de chancre tuberculeux et de tuberculose généralisée, on peut, par une deuxième inoculation, provoquer une nouvelle ulcération tuberculeuse. Et Arloing (3), qui fit des expériences analogues à celles de Koch, obtint des résultats absolument différents. « Il a toujours vu, dit-il, l'induration des ganglions correspondants et un début de généralisation, même lorsque le virus qui servait à la réinoculation était du virus scrofuleux, c'est-à-dire composé de bacilles atténués. »

(1) Marfan, *de l'Immunité conférée par la guérison d'une tuberculose locale pour la phtisie pulmonaire*. (*Archives générales de médecine*, 1886, t. I, pp. 423 et 575.)

(2) Charrin, *Tuberculose et morve, auto-inoculation et réinoculation*. (*Revue de médecine*, 1885, p. 463.)

(3) S. Arloing, *Leçons sur la tuberculose*, 1892.

Du reste, entre les faits expérimentaux de Koch et ceux observés chez l'homme la contradiction n'est qu'apparente. Chez le malade, pour admettre une immunisation par une infection antérieure, il faut être certain, comme pour la variole ou la fièvre typhoïde, que la première infection est complétement guérie. Ne s'agit-il pas, le plus souvent, d'une poussée tuberculeuse qui a laissé après elle un processus à évolution chronique et ralentie ? Mais, quoique latente, l'infection persiste et l'organisme continue à renfermer des bacilles vivants, qui ne demandent qu'à entrer en activité; cet organisme est plus sensible à l'action de la tuberculine qu'un organisme sain, il n'est donc pas assimilable à un organisme guéri.

Il n'y a donc pas, semble-t-il, d'immunité acquise naturellement contre la tuberculose. Les faits avaient montré qu'une immunité ne pouvait être obtenue en introduisant dans l'organisme des bacilles tuberculeux sans imposer au sujet une infection mortelle. Dès lors, on essaya d'appliquer à la tuberculose la méthode pasteurienne.

CHAPITRE II

PROCÉDÉS DIVERS D'IMMUNISATION ANTITUBERCULEUSE

Ici se groupent certaines méthodes appuyées sur des observations et des points de vue différents.

Daremberg (1) imite la vaccination antirabique : tubercu-

(1) Daremberg, *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1883.

lisant des cobayes et des lapins, il leur extrait la moelle et injecte la substance ainsi obtenue à d'autres animaux tuberculeux, en procédant par ancienneté décroissante de moelle : résultats négatifs. D'autres cherchent à opposer un bacille à l'autre, s'appuyant sur l'idée d'un antagonisme possible entre microbes : telles sont les expériences de Toma (1), Flora et Maffucci (2), qui injectent sans résulat, à des lapins et cobayes tuberculeux, des cultures de bacterium termo. Testi et Mazzi (3) affirment voir diminuer les bacilles dans les crachats de tuberculeux à qui ils font absorber des cultures de bacterium termo.

C'est sur la même hypothèse que se base Janson, de Stockholm (4), qui traita des cas de tuberculose chirurgicale par des injections sous-cutanées de streptocoque faiblement virulent, à la dose de 1 à 2 centimètres cubes pour une ou deux injections par semaine. Il publie 16 cas (coxalgie, tumeur blanche du cou de pied, ostéite costale) dans lesquels il dit avoir obtenu une amélioration si considérable, qu'il peut prétendre que « l'on n'en a obtenu jamais une pareille par aucune méthode médicale ou chirurgicale connue ». (Guérison de fistules, amélioration de l'état général et de l'appétit, augmentation de poids.)

Cet antagonisme microbien a été exploité dans ces derniers temps par Arloing et Dumarest (5) et par Rodet, mais sans

(1) De Toma, *Antagonisme entre bacille tuberculeux et b. termo.* (*Centralb. f. Méd.*, 1889.)

(2) Flora et Maffucci, *Rivista interna di medica e chirurgica*, 1886.

(3) Testi et Mazzi, *Cura della tuberculosi colle inalazione del bacterium termo.* (*Gazetta degli ospedali,* 1885, nos 60-61).

(4) C. Janson, *Nouvelle méthode de traitement de la tuberculose chirurgicale.* (*Archives de médecine expérimentale*, 1897, p. 319.)

(5) Arloing et Dumarest, *Bulletins Société biologie*, 1898, p. 837.

résultats. Celui-ci (1) a étudié le mode de résistance à la tuberculose de cobayes imprégnés de cultures et de toxines éberthiennes. Il fait à 3 cobayes des injections de 2 à 10 centimètres cubes de cultures filtrées de coli et à 3 autres cobayes de cultures filtrées d'Eberth ; il injecte ainsi 63 centimètres cubes en 12 injections. Les sujets sont morts, comme les témoins, de cent-dix à cent-vingt jours après l'inoculation tuberculeuse.

Rapportons ici les hypothèses un peu originales de Ferran (2). Il prétend qu'il existe dans les crachats tuberculeux, à côté du bacille de Koch, un autre bacille tuberculogène qui, injecté aux animaux, donne une réaction phlegmasique suivie d'une véritable évolution tuberculeuse. Le bacille de Koch ne serait qu'une transformation de ce bacille tuberculogène, qui lui-même descendrait du coli-bacille. Par injection de cultures mortes de ce bacille, qu'il appelle encore « phtisiogène ou spermigène », il aurait obtenu, chez le cobaye, l'immunité contre la phlegmasie prétuberculeuse et, comme dans cette phlegmasie les tubercules ne peuvent éclore spontanément, les cobayes immunisés par ces cultures demeurent ipso facto immunisés contre la tuberculose que produit l'inoculation d'un nouveau bacille phtisiogène.

Pour lui, en outre, les toxines que produit le bacille de Koch en culture ne correspondent pas à celles qu'il produit dans l'organisme infecté : pour obtenir un sérum vraiment antituberculeux, il faut immuniser les animaux avec du pus tuberculeux dont on a détruit les bacilles vivants.

Ce sont des idées analogues qui nous ont poussé à cher-

(1) Rodet, *Bulletin Société biologie*, 1899, p. 907.

(2) Ferran, *Recherches sur la tuberculose et son bacille. Vaccination antituberculeuse.* (*Revue de médecine*, déc. 1901, janvier 1902)

cher dans des ganglions tuberculeux des produits antituberculeux.

Mais les beaux résultats obtenus par Pasteur dans les vaccinations anticharbonneuse et antirabique ont surtout dirigé les chercheurs dans cette voie pleine de promesses : la vaccination par virus atténué.

CHAPITRE III

IMMUNISATION PAR INOCULATION DE VIRUS ATTÉNUÉS

Dès 1886, Cavagnis (1) avait eu l'idée d'inoculer à des animaux, pour les vacciner, des crachats tuberculeux traités par des solutions phéniquées de plus en plus fortes ; il publia quelques résultats favorables.

Mais les premiers essais méthodiques sont de Grancher et Martin (2), qui emploient des cultures de tuberculose aviaire atténuées, à des degrés divers, par le simple vieillissement. La culture n° 1, la plus virulente, tuait le lapin, en injection intraveineuse, en quinze à trente jours ; les cultures n° 2 à 6 étaient également mortelles pour cet animal, mais à une échéance de plus en plus éloignée ; enfin les cultures 7 à 10 avaient perdu toute végétabilité. Ils ont immunisé par voie sanguine plusieurs séries de lapins, en allant des cultu-

(1) Cavagnis, *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, 1886.

(2) Grancher et Martin, Congrès pour l'étude de la tuberculose, 1891, et *Note sur la vaccination antituberculeuse.* (*Semaine médicale*, avril, 1891.)

res qui étaient le moins virulentes à celles qui l'étaient le plus ; puis ils ont inoculé ces animaux ainsi que des témoins avec les cultures 1 et 2. Tous les lapins sont morts tuberculeux, mais ceux qui avaient été immunisés ont survécu plus longtemps que les témoins ; quelques-uns même n'ont succombé qu'un an plus tard. Dans une autre série, les lapins immunisés avec la tuberculose aviaire se sont montrés vaccinés contre la tuberculose humaine.

Peu de temps après, Grancher, Martin et Ledoux-Lebard (1) ont employé comme matière vaccinante des cultures actives très diluées. S'inspirant de Chauveau, ils ont inoculé des lapins avec des doses croissantes mais très faibles de cultures fraîches en commençant par un millionième de milligramme de culture à l'état sec, pour aboutir à 3 centièmes de milligrammes. Ils ne paraissent pas avoir obtenu d'immunisation évidente.

Peu de temps après Maffucci injecte à des cobayes des cultures tuberculeuses humaines atténuées par le vieillissement ; il n'arrive pas à les vacciner.

Schweinitz (2) emploie des bacilles humains qui, à l'origine étaient d'une virulence telle, que 1/16 de centimètre cube était suffisant pour tuer en quatre et cinq semaines un cobaye d'une livre. Il atténue ce bacille en le cultivant sur bouillon de bœuf acide et, après quarante générations, en a presque complétement supprimé la virulence. Il inocule a des cobayes ce germe atténué, puis, les tuberculisant avec un virus très actif, il constate que, tandis que les témoins meurent promptement, les traités vivent trois, quatre, dix-huit et vingt-quatre mois

(1) Grancher et Ledoux-Lebard, *Étude sur la tuberculose expérimentale du lapin* (*Archives de méd. exp.*, 1891, nº 2).

(2) Schweinitz, *Philadelphia medical News*, 8 décembre 1894.

de plus que les témoins ; quelques-uns même restent en parfaite santé.

Trudeau (1), de Sarawik-Lake, emploie le même procédé sur 102 cobayes. Il a :

66 vaccinés, vie moyenne, 154 jours 3/10
36 témoins, vie moyenne, 50 jours 1/2

Lévy (2) observa que le séjour pendant quarante-huit heures à 37° dans une solution stérilisée de glycérine fait perdre toute virulence aux bacilles tuberculeux. En injectant ces bacilles aux cobayes on n'obtient qu'une réaction locale qui est d'autant moins prononcée que le séjour des bacilles dans la glycérine a été plus prolongé. Deux cobayes ont été successivement injectés avec des bacilles ayant séjourné les uns six jours, les autres cinq jours, puis quatre, trois, deux jours dans la glycérine. Ils ont pu supporter ensuite une injection de bacilles virulents qui a provoqué une tuberculose généralisée chez deux cobayes témoins. L'autopsie a démontré que les deux cobayes immunisés ne présentaient pas trace de tuberculose.

Ces dernières années surtout on a pensé à adjoindre à l'atténuation du germe la différence de son origine. Cette différence d'origine est souvent en effet une modalité de l'atténuation : tel germe très virulent pour le bœuf, par exemple, le sera moins pour l'homme, c'est-à-dire se conduira à l'égard de l'homme comme un bacille atténué.

Déjà en 1892 Héricourt et Richet (3) avaient obtenu chez le chien un certain degré d'immunisation contre la tuberculose humaine par vaccination avec de la tuberculose aviaire viru-

(1) Trudeau, *New-York Med. Journal*, 1893.
(2) Lévy (E.), *Centralbl. f. Bakt.*, 1903, pp. 701-703.
(3) Héricourt et Richet, *Société de biologie*, 23 janvier 1892, p. 59.

lente. Deux ans après (1), ils communiquent de nouveaux résultats de vaccination du chien par la tuberculose aviaire et par de petites doses de culture de tuberculose humaine. Les animaux vaccinés résistent à une inoculation tuberculeuse mortelle pour les témoins. Mais la vaccination est dangereuse: 5 pour 100 des vaccinés meurent du traitement. Ils concluent seulement que « la tuberculose est une maladie qui comporte la vaccination », ils ont trouvé un procédé efficace, « le procédé inoffensif reste à trouver. »

Ils avaient d'autre part (2) expérimenté sur le singe. Ils injectent à un singe d'abord 1 centimètre cube de tuberculose aviaire sous la peau; douze jours après, nouvelle injection. Ils lui font au bout de cinq mois une injection intraveineuse très diluée que l'animal supporte très bien. Puis, l'animal traité ayant reçu 1 centimètre cube de culture aviaire dans une veine de l'avant-bras, résiste et survit, alors que deux singes témoins, qui en reçoivent une moindre dose, meurent vingt et trente jours après.

Ce sont les idées de Koch sur la non identité de la tuberculose humaine et de la tuberculose bovine, qui donnent à Neufeld la clef d'une immunisation contre la tuberculose en lui montrant la possibilité d'immuniser les animaux sensibles à une sorte de virus avec le virus de l'autre sorte. Il a expérimenté sur la chèvre et sur l'âne, qu'il immunise par des injections intraveineuses alternées de bacilles humains vivants et de bacilles bovins. Il a pu ainsi protéger ces animaux contre une injection ultérieure d'une dose sûrement mortelle d'une tuber-

(1) Héricourt et Richet, *Société de biologie*, 17 février 1894, p. 153.

(2) Héricourt et Richet, *Immunisation du singe contre la tuberculose.* — Société de biologie, 4 mars 1893.

(3) Neufeld, *Ueber Immunisirung gegen tuberkulose. — Deutsche med. Woch.* 10 sept. 03 ,(Anal. in *Journal Physiol*, déc. 03).

culose bovine virulente. Il n'a pas pu obtenir le même résultat avec des bacilles morts.

On s'est adressé à des variétés de bacilles provenant d'espèces animales encore plus éloignées. C'est ainsi que Mœller (1) a pensé immuniser des animaux contre les bacilles acido résistants en partant de bacilles acido-résistants peu virulents. Il a vacciné des lapins et des cobayes contre un de ces bacilles peu virulents, qu'il appelle le « Thimothe-bacille », avec des bacilles non virulents, et, ayant produit avec ce microorganisme des lésions analogues à celle d'une tuberculose atténuée l'auteur conçut la possibilité de vacciner contre le bacille de Koch à l'aide du Thimothe-bacille ou d'autres bacilles acido-résistants. De plus cette possibilité semblait confirmée par le fait qu'une toxine de ce bacille, la « thimothéine », analogue à la tuberculine, fait réagir à des doses plus fortes l'homme et les animaux tuberculeux. Mœller a classé, dans l'ordre croissant de virulence suivant, des bacilles acido-résistants, destinés à donner l'immunité : 1° Thimothe-bacille et Gros-bacille; 2° bacille isolé du lait de Belzig, smegma-bacille; 3° tuberculose de l'orvet; 4° bacille du fumier; 5° pseudo-bacille de la Perlsucht. Ces divers bacilles ont pu créer l'immunité contre les bacilles humains. F. Klemperer a obtenu des résultats analogues. Mœller conclue de ces faits expérimentaux la possibilité d'immuniser l'homme.

Des inoculations volontaires ou involontaires de bacilles acido-résistants ont été faites à l'homme. Elles ont donné parfois des accidents locaux assez intenses. Mœller a pensé trouver un bacille inoffensif dans celui de la tuberculose de

(1) A Mœller, *Immunisation active contre la tuberculose.— Zeitschrift tuberculose und Heilstattenwesen,* 1901. (Anal. in *Journ. physiol.*, 1901. pp. 403 et 611.

l'orvet, qui n'est pas pathogène pour les animaux à sang chaud, même à forte dose.

Von B., s'étant inoculé une öse de ce bacille sous la peau, ne présentait bientôt plus de bacilles au point inoculé, qui fut guéri en 11 jours.

Mœller se fit avec ce bacille de l'orvet des inoculations. Voici cette intéressante observation : 1er mars 1902 une öse sous la peau ; 30 octobre, 1/20 d'öse dans les veines, réaction nulle ; 5 novembre, 1/10 d'öse intra-veineux, 3 heures après, température 38°8, frissons, 10 heures après, état normal ; 19 novembre, injection dans les veines de 1/15 d'öse, au bout de 2 heures, frissons, douleurs dans les genoux, 37°8; le lendemain, état général mauvais, température subnormale, puis guérison; 4 décembre, 1/50 d'öse de bacilles humains dans les veines, sommeil troublé ; le lendemain 37°1, bon état général, mais en janvier et février 1903, amaigrissement de 15 livres ; depuis avril retour à l'état normal. Deux cobayes témoins inoculés avec 1/50 d'öse de bacilles humains dans le péritoine présentèrent une infiltration tuberculeuse au point inoculé et des granulations péritonéales.

Donc, après une inoculation sous-cutanée et intra-veineuse de bacilles de la tuberculose de l'orvet, Mœller a pu supporter une injection intra-veineuse de bacilles humains capables d'édifier des tubercules péritonéaux chez le cobaye.

Il lui semble donc que le bacille de l'orvet est, parmi les acido-résistants, assez actif et néanmoins assez dépourvu de dangers pour produire une immunité contre la tuberculose chez les êtres à sang chaud.

De même Friedmann (1) à immunisé avec le bacille tuber-

(1) Friedmann. — *Deutsch. med. Woch.*, 28 janv. 04 (Anal. in *Journal Phys.*, 1904).

culeux de la tortue des cobayes inoculés avec de la tuberculose humaine. Les cobayes témoins mouraient en deux ou trois semaines, les animaux immunisés survivaient avec simplement au début des traces de tuberculose localisée.

C'est enfin à cette méthode d'immunisation par virus atténués que se rapportent les importants travaux de Behring (1) dont nous allons donner un aperçu.

Behring avait d'abord essayé, mais sans le moindre succès, d'immuniser des animaux au moyen de produits inertes extraits des cultures de bacille de Koch (toxine, corps bacillaires) ou a l'aide du sérum des animaux saturés de ces produits. Toutes ces expériences ayant échoué, il s'arrêta à une méthode qu'il appelle « Jennerisation ou Jenneriserung » et qui consiste à inoculer le même virus qui détermine la maladie en question, mais modifié de façon que son emploi systématique soit inoffensif pour le sujet soumis à l'immunisation.

C'est, nous le voyons, la méthode des vaccinations pasteuriennes par virus atténués. Un sérum curatif n'exerce aucune action directe sur les cellules de l'organisme malade, il agit en neutralisant les substances nuisibles circulant dans le sang : la sérothérapie de la diphtérie opère par les anticorps; la vaccination Jennerienne et les vaccins de Pasteur agissent par les isocorps ; il y a donc une « isothérapie » et c'est par ce « traitement isothérapique » que Behring se propose de combattre la tuberculose.

Pour lui on doit modifier la notion habituelle de la viru-

(1) Von Behring. *Berliner thierärztliche Woch.*, 1901.
— *Beiträge zur experimental therapie.* 1902 (Anal. in *Journ. Phys.*, mars, sept. 1902).
— *Société de médecine int. de Vienne*, 12 mars 1903.
— *Pathogénèse de la tuberculose pulmonaire et moyen de lutte.* (*Deutsch. med. Woch.*, 24 sept. 1903). (Anal. in *Journ. Phys.*, 1903, p., 1216)

lence dans la tuberculose : si pour le charbon on peut dire qu'il est virulent ou atténué, sans indiquer pour quelle espèce se manifestent ces variations, pour la tuberculose au contraire la virulence varie avec les espèces. Ainsi une variété de bacilles, complétement atténuée pour le cobaye, peut être encore virulente pour le lapin et plus encore pour la chèvre, ou bien encore une variété, virulente pour le cobaye, peut l'être beaucoup moins pour le bœuf.

Il est donc très important de déterminer exactement dans des expériences sur le bœuf l'action immunisante de diverses variétés de bacilles tuberculeux doués de faible virulence, pour cet animal. C'est par la voie sanguine qu'on tentera cette immunisation. Mais, en raison de la gravité et de la persistance de la réaction consécutive à l'inoculation de bacille bovin à des bœufs et « comptant sur l'identité des tuberculoses bovine et humaine », il emploie, comme vaccin, des bacilles tuberculeux humains depuis longtemps cultivés dans le laboratoire ; ces bacilles sont de virulence atténuée pour le bœuf, contrairement aux bacilles humains fraîchement isolés, qui sont très virulents pour les bovidés, surtout si on les fait passer par l'organisme de la chèvre.

Au début de ses expériences, Behring employa comme vaccin des bacilles tuberculeux d'origine humaine, entretenus dans son laboratoire depuis huit ans, en cultures artificielles, sans jamais être passés par l'animal ; ces cultures perdaient beaucoup de leur virulence primitive. Il eut cependant quelques accidents.

Pour rendre sa vaccination encore plus inoffensive il a modifié sa technique. Actuellement Behring pratique l'immunisation en deux temps. Il se sert de sa culture de tuberculose humaine sur sérum glycériné, desséchée dans le vide à la température ordinaire, qu'il injecte à de jeunes veaux ne réagis-

sant pas à la tuberculine. La première séance comprend l'injection intraveineuse de 0,004 milligr. de culture desséchée. Les bacilles, broyés dans un mortier d'agate et émulsionnés dans 4 cc. d'eau salée à 1 pour 0/0, sont injectés dans la jugulaire. Comme la dessiccation enlève à la culture 80 pour 0/0 de son poids, il semble que cette dose, qui comprend à 0,02 centigr. de culture fraîche, soit très élevée et puisse donner lieu à des accidents graves. Il n'en est rien parce que « la dessiccation diminue considérablement la virulence des bacilles tuberculeux ». Pour tuer les animaux, il faut injecter en poids deux fois plus de culture desséchée que de culture fraîche, c'est-à-dire dix fois plus de bacilles secs que de bacilles frais. Puis, plus tard, quand les courbes du poids et de la température indiquent le moment favorable, un mois après environ, on injecte de la même façon dans la jugulaire 0,01 centigr., de la même culture fraîche. Dès lors les animaux sont immunisés.

Pour Behring le criterium de cette immunité consiste, bien plus dans la constatation d'un bon état général et dans l'absence de température, que dans l'absence de la réaction à la tuberculine ou l'existence d'une forte séro-réaction agglutinante obtenue par la méthode d'Arloing-Courmont. Ces animaux immunisés résistent à une inoculation mortelle pour les témoins. Cette immunité est d'autant mieux acquise pour les infections d'étable, cette infection étant moins sévère que dans les laboratoires, où elle est créée par inoculation directe. Des animaux, immunisés dans le laboratoire, ont été ensuite dispersés à la campagne dans des étables, où il y avait 70 pour 0/0 de sujets tuberculeux ; ils sont toujours sortis victorieux de « l'épreuve de l'étable ». Sacrifiés un an et demi après on n'a jamais trouvé à l'autopsie de lésions tuberculeuses ; d'autre part, l'épreuve de la tuber-

culine donne un résultat négatif chez les animaux vaccinés, tandis que, pour tous les bovidés non immunisés et placés dans la même étable, on obtint un résultat positif.

Thomassen (1), partant de ce fait que le bacille de la tuberculose humaine ne possède pas une grande virulence pour le veau, a essayé de l'immuniser par inoculation de tuberculose humaine. A un veau il inocule 0,03 centigr. de bacilles humains frais, puis, quelques temps après, il lui injecte 0,04 centigr. de culture provenant de la mamelle d'une vache ; le veau immunisé résiste et, sacrifié, ne présente pas à l'autopsie de lésions tuberculeuses ; un animal témoin est tué en vingt jours par 0,03 centigr. de la même culture. Il immunise de la même façon deux autres de ces animaux à qui il injecte une culture de bacilles isolés de crachats, chez l'un il fait l'inoculation sous-cutanée, chez l'autre dans la chambre antérieure de l'œil; ces animaux résistèrent sans lésions à l'injection de tuberculose bovine très virulente.

Se basant sur ces faits et sur ses propres recherches, Behring considère la question de la vaccination antituberculeuse comme complétement résolue, tout au moins en principe. Dès lors il continue ses expériences, non plus au point de vue de la prophylaxie de la tuberculose, mais afin d'asseoir sur une base solide les essais d'immunisation à l'égard de la tuberculose chez l'homme. Se basant sur les recherches anatomo-pathologiques de Nœgeli, M. von Behring fait remarquer que la tuberculose, qui frappe 96 p. o/o des hommes âgés de 18 à 30 ans, est moins fréquente au fur et à mesure que l'on examine des personnes moins âgées, et à peu près inconnue chez les enfants âgés de moins de un an. Il pense que la tuberculose pulmonaire, dont le nombre croît avec l'âge, pro-

(1). Thomassen, *L'immunisation des jeunes bovidés contre la tuberculose* (*Revue de médecine vétérinaire*, 15 janvier 1903).

cède, à peu près toujours, d'une infection intestinale qui se produirait pendant la jeunesse. Le lait, que reçoit l'enfant, serait la source principale de la phtisie. Cependant on prend plus souvent soin de stériliser le lait pour l'enfant que pour l'adolescent ou pour l'adulte. D'où vient donc que la tuberculose infecte si souvent l'enfant? Parceque l'intestin de ce dernier est dépourvu des moyens de défense qu'il possède chez l'adulte, sa muqueuse est imparfaitement développée. — Conséquence : pour entreprendre une lutte préventive contre la tuberculose il faut immuniser les nouveau-nés ; et, d'après ses recherches sur l'animal, l'auteur entrevoit deux moyens pour immuniser les enfants. Le premier consisterait à injecter dans leurs veines un bacille atténué ; on ne peut songer à appliquer chez l'homme ce moyen si efficace chez l'animal. Le second moyen, moins redoutable, consisterait à faire ingérer à l'enfant du lait de vache immunisée déjà contre la tuberculose ; ce lait renferme un anticorps et la muqueuse intestinale de l'enfant se montre aussi perméable à l'égard des anticorps qu'à l'égard des bacilles. On pourrait renforcer cette vaccination et rendre l'effet plus durable en ajoutant à ce lait une petite quantité de bacilles atténués.

Ces divers essais de vaccination paraissent avoir donné de bons résultats chez les animaux, Behring espère, dans un avenir prochain, pouvoir l'appliquer à l'enfant.

Nota. — Indépendemment de ces tentatives de vaccination par virus atténués d'autres tentatives ont été faites pour vacciner avec des corps bacillaires. C'est ainsi que Grancher et Martin (1), puis Daremberg (2), ont employé des cul-

(1) Grancher et Martin, *Tuberculose expérimentale; sur un mode de traitement et de vaccination.* — Comptes rendus Acad. des sciences, 1890.

(2) Daremberg, Notes sur la tuberculose expérimentale. — *Etude exp. sur la tuberculose,* t. I.

tures injectées à doses graduées; Martin emploie des virus de force graduellement croissante; Strauss et Gamaleia (1) font des essais avec des bacilles morts; Richet et Héricourt, Daremberg injectent des cultures liquides complètes tuées par la chaleur.

Tous ces essais ne donnèrent aucun résultat et furent bientôt abandonnés.

CHAPITRE IV

IMMUNISATION PAR LES PRODUITS DE CULTURE DU BACILLE TUBERCULEUX IMMUNISATION PAR CULTURES FILTRÉES

C'est Courmont et Dor (2) qui, les premiers, emploient comme substance vaccinale des cultures glycérinées de bacilles aviaires extrêmement atténuées, filtrées sur porcelaine. Ils inoculent chez le lapin 10 à 15 centim. c. en une ou plusieurs injections de leur liquide vaccinal. Quelques jours après, ces animaux, inoculés avec de la tuberculose aviaire ou humaine, sont restés indemnes pour la plupart, les autres sont morts très lentement avec une forme chronique, enfin quelques-uns, qui sont morts, comme les témoins, d'infection aiguë, ont eu une évolution moins rapide. Pour les cobayes, la vaccination par voie sanguine a seule donné une

(1) Strauss et Gamaleia, *Arch. de Méd. exp.* 1891.

(2) Courmont et Dor, Société des sciences méd. de Lyon, 27 nov. 1890.

certaine immunité contre le bacille aviaire; aucun n'a résisté à l'inoculation tuberculeuse humaine.

Peu de temps après (1) ils reprennent leurs expériences suivant la même méthode, mais en employant des cultures aviaires virulentes. Ils constatent dans une expérience sur 24 lapins une certaine toxicité de leur vaccin, mais les vaccinés, recevant une dose très élevée de culture de tuberculose très virulente, résistent 17 à 33 jours, tous les témoins étant morts de 17 à 20 jours. Et, modérant la dose infectante, dans une nouvelle expérience sur 37 animaux, ils eurent 9 lapins réfractaires, 15 à évolution très lente, 11 à évolution un peu plus rapide, mais toujours moins aiguë que pour les témoins ; 4 vaccinés résistèrent d'une façon absolue à une injection de tuberculose humaine. Ils ont obtenu de moins bons résultats chez les cobayes qui furent trop sensibles à l'action toxique de la substance vaccinante.

Récemment Wahlen (2) vient de communiquer à la Société de Biologie une note sur les propriétés des cultures de tuberculose filtrées. Certains échantillons de bacilles tuberculeux donnent un exsudat filtrant très actif si on le filtre par bougie Chamberland E (inactif avec bougie Chamberland B). Par vaccination avec le liquide filtré brut il est possible de guérir l'ulcération expérimentale du cobaye et de déterminer une longue survie. Il emploie des variétés de bacilles tuberculeux ayant présenté des propriétés vaccinantes dans l'organisme, propriétés qu'il a constatées en inoculant des cobayes avec certains produits tuberculeux ; après une poussée aiguë il y a une amélioration spontanée, puis une nou-

(1) Congrès de la tuberculose 1891 et *Archives de médecine expérimentale*, 1891, p. 746.

(2) Wahlen, Société de biologie, 16 et 30 janv., 1901

velle période d'activité, souvent mortelle. Wahlen suppose que dans ce cas il y a vaccination spontanée partielle au cours de la maladie, vaccination passagère et trop peu accentuée pour sauver l'animal, mais suffisante parfois pour déterminer une guérison apparente.

Mais c'est autour des tuberculines que se groupent la plupart des essais d'immunisation par produits solubles du bacille tuberculeux ; ce sont elles que nous allons étudier maintenant.

CHAPITRE V

IMMUNISATION PAR LA TUBERCULINE PRIMITIVE

C'est le 4 août 1890, au Congrès de Berlin, et en présence de plus de 6.000 médecins que R. Koch (1) annonce, qu'après des recherches innombrables, il a enfin réussi « à trouver un remède contre la tuberculose ». En septembre de la même année, il applique son remède aux malades et en communique les résultats le 13 novembre (2). Sans dire encore la nature du remède employé et les résultats des expériences sur les animaux, il décrit les réactions locales et générales qui accompagnent la guérison chez les malades tuberculeux. Le 15 janvier suivant Koch fit une nouvelle communication et donna enfin la composition de son nouveau remède : la tuber-

(1) R. Koch, Congrès de Berlin, 4 août 1890.
(2) — *Heilmitter gegen tuberkulin* (*Deut.*, *med.*, *Woch*, 1890).
(3) — *Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1890, depuis n° 46.

culine est un extrait glycériné tiré des cultures pures de bacilles de la tuberculose. Il l'obtenait en cultivant le bacille tuberculeux en bouillon de veau faiblement alcalin contenant 1 pour 100 de peptone et 5 pour 100 de glycérine. Ces cultures, laissées à l'étuve à 37° pendant six semaines environ, donnaient un beau voile à la surface ; puis stérilisation à 100°, concentration au 10[me] au bain-marie, filtration : on obtient un liquide brunâtre, sirupeux, d'odeur de fruits frais, c'est la tuberculine.

On sait quel moment de gloire eut la découverte, bientôt suivi de désappointement, presque de désastres : la lymphe de Koch ne guérissait pas la tuberculose, souvent même, hélas ! elle l'aggravait.

La tuberculine fut cependant étudiée à fond et expérimentée, surtout au point de vue diagnostique, chez l'homme et chez l'animal.

Nous ne rapporterons ici que les recherches et les applications qui en furent faites au point de vue thérapeutique. « L'importance du remède, dit Koch, est beaucoup plus grande comme agent curatif qu'en diagnostic... Je suis disposé à admettre qu'une phtisie commençante peut être guérie d'une façon certaine à l'aide de ce remède : chez les malades à grandes cavernes, s'il n'y a pas guérison, dans la plupart des cas, on constate une amélioration passagère ».

Voyons d'abord ce que la tuberculine donna chez l'animal, nous étudierons ensuite ses résultats chez l'homme (1).

Chez l'animal. — Arloing, Rodet et Courmont (2), voulant s'en tenir aux termes de Koch, se procurent des animaux

(1) Pour ce qui a trait aux tuberculines de Koch nous avons fait de larges emprunts à l'excellent travail de Weigert sur *Les Tuberculines*, Thèse de Lyon, 1901-1902, n° 123.

(2) Arloing, Rodet et Courmont, *Annales Université de Lyon*, t. VI.

tuberculeux à divers degrés ; ils les soumettent à des injections de tuberculine, puis les comparent à des témoins au point de vue de l'étendue et de la gravité des lésions. Ils traitent certains animaux tardivement, d'autres hâtivement ; la substance tuberculeuse est suivant les cas humaine, bovine ou aviaire.

Ils ont ainsi diverses séries d'expériences. Dans une première série :

a) Lapins inoculés avec tuberculose humaine : effet du traitement par la tuberculine nul (24 milligr. de tuberculine en cinq à treize jours).

b) Cobayes inoculés avec tuberculose humaine : tous les traités (24 milligr. de tuberculine en six injections pendant treize jours), ont présenté des lésions plus étendues que les témoins.

Dans une deuxième série :

a) Lapins inoculés avec de la tuberculose aviaire : ils reçoivent 24 milligr. de tuberculine en treize jours pour six injections ; le traitement paraît avoir été nuisible.

b) Cobayes inoculés avec de la tuberculose aviaire : les lésions des traités sont plus étendues que celles des témoins.

Dans une troisième série :

a) Lapins inoculés avec de la tuberculose bovine ; le traitement a paru produire un effet désastreux.

b) Cobayes inoculés avec de la tuberculose bovine : tous ont été influencés d'une manière fâcheuse par le traitement.

Ils traitèrent, en outre, deux vaches tuberculeuses : l'une mourut quatre jours après le début du traitement, ayant reçu deux injections de tuberculine de 4 à 6 milligr. ;

l'autre mourut vingt-trois jours après le début du traitement, ayant reçu 2 millig., puis 6, puis 30, etc., de tuberculine, jusqu'à 506 millig. en tout. L'autopsie de ces animaux montra dans tous les organes des poussées aiguës récentes de généralisation tuberculeuse.

Pfhühl (1), dans le laboratoire de Koch, traite des cobayes tuberculeux par la tuberculine. Pour avoir un effet favorable, il injecte graduellement 0 cc ,001 par kilogr. jusqu'à 0 cc ,6 et même 1 cc de tuberculine. Tandis que les témoins mouraient de six à onze semaines les traités vécurent de quinze à dix-neuf semaines. Ils présentaient la place d'inoculation cicatrisée, les ganglions de l'aine moins volumineux, la rate et le foie portant des foyers de rétraction cicatricielle; mais les poumons, contrairement à ce qu'il observait chez les témoins, étaient bourrés de tubercules. En additionnant la tuberculine de certains médicaments les résultats ne furent pas meilleurs.

Kitasato (2) traite aussi des cobayes tuberculeux par la tuberculine de Koch ; il injecte jusqu'à 0,15 à 0,20 centigr. de tuberculine, se basant sur la réaction thermique et le poids. Les témoins mouraient la onzième semaine, les traités au bout de douze à vingt-trois semaines sans tubercules dans la rate et le foie et présentant aussi des cicatrices fibreuses dans les poumons. Il conclue en disant que « ces faits mettent hors de doute l'action curatrice exercée par la tuberculine sur la tuberculose du cobaye ».

Czaplewski et Rolof (3), au contraire, observent une aggra-

(1) Pfhühl, *Zur behandlung tuberkulose Meershweinchen mit tuberkuline* (*Zeitsch. f. Hyg* , 1892, p. 256).

(2) Kitasato, *Traitement de cobayes tuberculisés par la tuberculine* (*Zeitsch. f., Hyg.* Bd XII).

(3) Czaplewski und Rolof, *Tuberkulinwirkung bein Kaninchen und Meerschweinchen* (*Berlin. klin. Woch*, 1892, N° 29).

vation par la tuberculine chez les cobayes tuberculeux ; les lésions pulmonaires paraissent plus accentuées chez les traités.

On ne peut tenir grand compte des résultats de Spengler (1), de Davos, qui dit avoir obtenu une survie de neuf mois chez des cobayes tuberculisés, traités par la tuberculine : mais il n'avait pas de témoins.

Sattler (2) inocule la tuberculose dans la chambre antérieure de l'œil à des lapins. Lorsque la présence des tubercules se manifesta à la plaie cornéale et à l'iris, il les traita par la tuberculine à la dose de 0 gr. 01 à 1 gr. 5, ce qui occasionna un développement regressif du processus tuberculeux.

Baumgarten (3) injecte dans la chambre antérieure de l'œil des lapins des bacilles tuberculeux. Le traitement par la tuberculine n'empêcha pas l'évolution naturelle de l'infection.

Alexander (4) qui employa la tuberculine pour le traitement des yeux de trois lapins ne remarqua ni amélioration, ni aggravation dans la marche du processus tuberculeux.

Weiss (5) dit qu'en administrant la tuberculine dans l'œil d'un lapin, qui était atteint de tuberculose, il n'a pas constaté d'amélioration.

Popoff (6) a montré que des lapins qu'il avait soumis à des injections répétées de tuberculine n'ont pas gagné l'immunité

(1) Spengler, *Combinirte tuberkulin-tuberkulocidin behandlungen* (*Deutsche med. Woch*, 1892, n° 14).

(2) Sattler, *Ueber die Wirkung des Tuberkulins auf die experim. Iristuberkulose* (*Deutsche. med. Woch.*, 1892, n°s 1 et 2).

(3) Baumgarten, *Internat Fetschrift für Virchow.*, 1891, Bd III.

(4) Alexander, *Ueber die Wirkung f. tuberkulin etc*, (*Centralbl. f. prakt Augentreilk*, Juin-Juli 1891).

(5) Weiss, *Zur pathogenese des Chalazion* (*Klin. Monastbl. f. Augenheilk*, juin 1891).

(6) Popoff, *Berliner klin. Woch.*, 1891, N° 35.

et que l'état des lapins tuberculeux traités ne présentait pas d'amélioration.

Gasparini et Mercanti (1) injectèrent la tuberculose dans les yeux à 25 lapins ; ils ne constatèrent aucune différence entre le cours de la maladie chez les lapins traités et chez les lapins témoins.

Wissmam (2) traite par la tuberculine des lapins infectés avec des bacilles morts et ne remarque aucune modification.

Kostenitsch (3) infecte des lapins par inoculation dans la chambre antérieure de l'œil de bacilles tuberculeux morts (chauffés 1|2 heure à 115°). Il les traite par la tuberculine et conclue que « quelles que soient les doses grandes ou petites auxquelles on l'administre, on ne peut guérir, ni ralentir le processus tuberculeux local; administrée à forte dose elle paraît plutôt être nuisible ».

Valeur préventive de la tuberculine. — Koch dans sa première publication affirmait « qu'un cobaye devenait réfractaire à l'inoculation d'un virus tuberculeux si on le traitait par la tuberculine ».

Arloing (4), au contraire, expérimentant sur plus de 20 cobayes obtint des réinoculations positives. Plus tard, avec Rodet et Courmont (5), ils essayèrent la tuberculine au point de vue préventif. Ils injectèrent à des cobayes et des lapins, en plusieurs injections, 52 à 60 milligr. de tuberculine. Puis, après un intervalle de 7 à 34 jours, ils leur inoculaient la tuber-

(1) Gasparini et Mercanti, *Annali di Ottalmol.*, 1891, p. 128.

(2) Wissman, *Arch. von Virchow*, 1892, Bd. 129.

(3) Kostenitsch, *De l'évolution de la tuberculose provoquée chez les lapins par les bacilles morts et son traitement par la tuberculine. (Archives de méd. expérimentale*, 1893, p. 1[illegible].

(4) S. Arloing, *Lyon médical*, 1891, n° 23.

(5) Arloing-Rodet et Courmont, *loc. cit.*

culose conjointement avec des animaux témoins. L'effet préventif a été nul contre les tuberculoses humaine et aviaire; la tuberculine a paru même prédisposer à l'évolution de la tuberculose bovine. Chez un bouvillon, qui reçut préventivement 224 milligr. de tuberculine, la tuberculose a marché comme elle marche dans le même temps à la suite de toutes les inoculations sous-cutanées de tuberculose chez le bœuf. En somme, tous leurs résultats sont défavorables à la tuberculine vaccin, comme ils l'ont été à la tuberculine remède; dans plusieurs cas elle a même eu nettement une action prédisposante.

Jaccoud (1), Dujardin-Beaumetz (2) ont vainement cherché à vacciner des cobayes avec des doses de 10 50 à centigr. de tuberculine. Les vaccinés moururent aussi rapidement, quelques-uns plus rapidement que les témoins.

Dubief (3) n'a pas réussi davantage: il injecte pendant 10 jours à des cobayes 1 centimètre cube de solution de tuberculine à 1 0/0 ; il leur inocule ensuite la tuberculose, tous sont devenus tuberculeux.

Chez l'homme. — La plupart des essais furent faits pour le tuberculose pulmonaire. Beaucoup obtiennent des succès et se posent en défenseurs de la méthode.

Maurange (4), dans un cas de méningite tuberculeuse, obtient une amélioration par des injections de tuberculine.

(1) Jaccoud, *Action de la lymphe de Koch chez le sujet sain (Bulletins Acad. de méd.* 1894*)*.

(2) Dujardin-Beaumetz, *Action de la lymphe de Koch chez le cobaye sain. (Académie de méd.* 1er février 1890).

(3) Dubief, *Expériences sur l'inoculation de la lymphe de Koch aux cobayes tuberculeux (Bull. général de thérapeutique*, 1891 n° 28*)*.

(4) Maurange, *Effets de la tuberculine dans un cas de méningite tuberculeuse (Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 1896, n° 89*)*.

Thomer (1), Burkart (2), Goldschmidt (3) et Lenhartz (4) ont quelques cas qui leur paraissent favorables à la tuberculine.

Moritz (5) traite 36 tuberculeux ; il n'a jamais d'accidents après les injections.

Koatzer (6) traite 44 malades par la tuberculine. Après un an il a :

14 morts.
4 aggravés.
9 améliorés.
16 guérisons durables.

Gutmann (7) traite 66 malades et obtient 2 guérisons durables.

Frænkel (8) et Feilschenfeldt (9) assurent que, s'il n'y a pas infection secondaire le traitement par la tuberculine donne d'excellents résultats.

Vogel (10) traite 45 malades par la tuberculine ; il a 4 à 5 guérisons chez des tuberculeux au début.

Prior (11) l'emploie dans 94 cas ; presque tous ses malades sont améliorés.

(1) Thomer, *Deutsch. med. Woch.*, 1893, n° 37.
(2) Burkart, *Berliner klin. Woch*, 1890, n° 53 et 1897, n° 7.
(3) Goldschmidt *Deutsch. med. Woch*, 17. XII, 1893.
(4) Lenhartz, *Deutsch. med. Woch.* 1890, n° 51.
(5) Moritz, *Die Koch'sche Behandlung* (*Saint-Pétersbourg med. W.*, n° 27.)
(6) Koatzer, *Ueber 14 Dauerheilungen von Lungenschwind sucht unt tuberkulin Zeitsch.* (*f. Hyg.*, XIV, 2).
(7) Guttmann, *Ueber das Koch'sche Heilverfahren bei Lungen Tuberkulosen* (*Berl. klin. Woch.*, 1890, n° 52).
(8) Frœnkel, *Deut. med. Woch.*, 1890, n° 52.
(9) Feilchenfeld, *Therapeutische Monatshefte*, 1890.
(10) Vogel, *Klin. Erfahrung mit dem K. Heiverfahren* (*Munchn. med. Woch.*, 1891, n°s 9-11).
(11) Prior, *Munch. med. Woch.*, 1891, n° 57.

Rosenfeld (1) a d'excellents résultats dans la tuberculose au début.

Aufrecht (2) donne une statistique sur 112 malades. Il a :

48 guéris.
37 très améliorés.
22 améliorés.
5 même état.

Balfour (3) et Dikson (4) se posent aussi en défenseurs de la méthode.

Coghiell (5) traite 10 cas de tuberculose pulmonaire par la tuberculine; dans tous il constate des améliorations.

Il revoit ses malades quatre ans après : 8 sont en excellente santé, l'un d'eux fait même son service militaire ; les deux autres, qui présentaient des signes de cavernes, sont morts.

Mais à côté de ces cas favorables à la tuberculine, nombreux sont ceux dans lesquels on constate une aggravation par son emploi ; et la plupart des cliniciens ne tardent pas à l'abandonner.

Tels sont Stiller (6), Semnola (7), Schwann (8), Koths (9),

(1) Rosenfeld, *Deutsch. med. Woch.*, 1891, n° 14.

(2) Aufrecht, *Deutsch. archiv. f. Klin. med.*, B. XLIX, p. 1.

(3) Balfour, *Notes of Koch's tuberkulin* (*Edimburg med. Journal*, 1891 et 1895).

(4) Dikson, *Koch's methode of treating tuberculosis* (*Philadelphia med. News*, 1891, p. 273).

(5) Coghiell, *Koch's tuberkulin at the royal hospital*, (Lancet 1891 et 1895.)

(6) Stiller, *Deutsch. med. Woch.*, 1890, n° 5.

(7) Semnola, *Intern. Klin. Rundschau*, 1891, n° 1, 4.

(8) Schwann, *Fall von tuberkulin Hautgeschwür Heilungnach, 6 injectionem* (*Deutsch. med. Woch*, 1891, n° 3).

(9) Koths, *Therapeut. Monatsch.*, 1891.

qui l'emploi chez seize enfants et observe des accidents parfois terribles. Rosenbach (1), Leichtenstein (2), Lewaschoff (3) à Saint-Pétersbourg et Bertschinger (4), à Zurich, n'ont que de mauvais résultats.

Stitt Thomson (5) rapporte quelques cas traités par la tuberculine sans le moindre succès.

Bondet et Courmont (6) traitent des tùberculeux pulmonaires au premier, deuxième, troisième et quatrième degrés. Chez tous ces malades, sous l'influence des injections de tuberculine, la maladie a pris tout à coup les allures d'une tuberculose aiguë.

D'après Déléage (7) la tuberculine essayée par Cornil, à l'Hôpital Laënnec, n'a pas donné un seul cas de guérison, mais a déterminé quelques aggravations: il en a été de même à l'Hôpital Cochin.

Enfin certains cliniciens eurent dans l'emploi de la tuberculine à la fois des succès et des échecs.

Rembold (8) conclue que ce remède n'a aucune action dans les cas d'infections associées ou dans les lésions tuberculeuses pures avancées ; les lésions moyennes sont très peu améliorées; la tuberculose au début peutêtre heureusement influencée par la tuberculine.

(1) Rosenbach, *Deutsch. med. Woch.*, 1891, n°s 2-3.

(2) Leichtenstein, *Deutsch. med. Woch.*, 1891, n° 3.

(3) Lowaschoff, *Wirkung's Tuberkulins* (*Wratsch*, 1897, n°s 30-31).

(4) Bertschinger, *Erfahrungen über Koch's tuberkulin in Zurich* (*Th. Zurich*, 1892).

(5) Stitt Thomson, *Notes on the use of Koch's tuberkulin* (*Edimburg med., Journ.*, 1891).

(6) Bondet et Courmont, *Malades tuberculeux traités par la tuberculine* (*Province médicale*, avril 1891).

(7) Déléage, *La méthode de Koch à l'Hôpital Laënnec* (*Gazette médicale de Paris*, 1890, n° 62).

(8) Rembold, *Zeitsch. f. Hygiene*, XXVI-2, 1897, p. 241.

Borgherini (1) constate les mêmes faits.

Frantzel et Runkwitz (2) emploient systématiquement la tuberculine chez les tuberculeux. Les malades avec cavernes ont après l'injection une réaction assez pénible, deux d'entre eux meurent peu de temps après, peut-être aggravés par la médication. D'autres tuberculeux moins avancés réagissent à 1 milligramme de tuberculine et paraissent être améliorés par le traitement.

Merkel (3) traite 29 malades. Ses résultats sont :

1 mort.
2 aggravés.
13 stationnaires.
13 améliorés.
2 guéris.

D'autre part, Renzi (4) traite 48 tuberculeux pendant quatre semaines et a :

10 aggravés.
9 stationnaires.
10 légèrement améliorés.
3 très améliorés.
2 guéris.

Pur le traitement des tuberculoses externes, nous voyons Kaposi (5) publier d'excellents résultats obtenus par cette médication dans des cas de lupus et de lèpre.

(1) Borgherini, *Wiener med. Woch.*, 1891, n° 5.

(2) Frantzel et Runkwitz, *Deutsch. med. Woch.*, 1890, n° 47.

(3) Merkel, *Deutsch. med. Woch.*, 1891, n° 2.

(4) Renzi, *Sulla cura della tuberculosi con methodo de Koch* (*Revista clin. et thérap.*, 1891).

(5) Kaposi, *Wiener klin. Woch.*, 1891.

De même Kossel (1) qui sur 33 cas de lupus traités a 9 guérisons et 16 améliorations.

Obolewski et Jarisch (2) sont défavorables à son emploi ; ce dernier voit un cas de mort chez un lupique trente-six heures après l'injection de 3 milligrammes de tuberculine.

Weigert (3) eut l'occasion d'examiner 3 lupiques, traités dix ans avant par la tuberculine ; ils n'ont retiré aucun bénéfice du traitement.

Wickham (4) traite 38 cas de lupus par la tuberculine. Il eut de vives réactions, des congestions pulmonaires, dans 2 cas hématuries, dans 4 albuminurie. En somme il ne tarda pas à abandonner l'emploi de la tuberculine.

Besnier et Hallopeau (5) donnent cinquante observations de lupiques traités à Saint-Louis par la tuberculine. Dans certains cas, ils ont observé une action locale qui s'est manifestée par une diminution temporaire de la masse et atténuation momentanée des tissus tuberculisés ; mais jamais l'action du remède, même répété, n'a été suffisante pour amener la guérison ; elle s'est toujours accompagnée d'une élévation thermique qui, dans certains cas, a pu causer la mort du malade.

D'autre part, Gœschel et Beck (6) traitent avec succès par la tuberculine 4 tuberculoses ostéo-articulaires et 2 adénites, et Baravelli (7) lui attribue deux cas de guérison de maladie bronzée d'Addison.

(1) Kossel, *Orvosi hetiszemle*, 1897.

(2) Jarisch, *Wiener klin. Woch.*, 1890, n° 50.

(3) Weiget, *Loc. cit.*

(4) Wickham, *British Journal of Dermat.*, 1891.

(5) Besnier et Hallopeau, *La méthode de Koch à l'Hôpital Saint-Louis* (*Annales de dermat, et syph.*, fev. 1891).

(6) Gœschel et Beck, *Manch. med. Woch.*, 1891, n° 3.

(7) Baravelli, *Di un caso di morbo d'Addison curato con la tuberculin.* (*Morgagni. Dec.*, 1891.)

Dangers de la tuberculine. — Pour beaucoup d'expérimentateurs et de cliniciens, la tuberculine, nous l'avons vu, ne fut pas sans dangers. Du côté de l'appareil pulmonaire on note de l'œdème, des hémoptysies, des épanchements pleuraux, des broncho pneumonies. Les lésions pulmonaires subissent souvent une poussée nouvelle, ce que Virchow appelle « la pneumonie de l'injection. » Chez le cobaye, Arloing, Rodet et Courmont (1), trouvent « une congestion violente surpassant celle qui existe dans un organe tuberculeux, qui n'a pas subi l'effet de la tuberculine ; dans le voisinage des tubercules, il y a une véritable zone d'hyperhémie, souvent d'hémorragie. » Tous ces phénomènes sont dus à une véritable « mobilisation » des bacilles.

Grasset et Vedel (2) signalent, après injections de tuberculine, des hémoptysies chez des malades qui, jusque-là, n'avaient pas eu de poussées congestives. Dans un cas de Rosenbach, le malade fut atteint d'une anurie presque complète ; sous l'influence du traitement, on vit des ulcérations intestinales aboutir à la perforation. Des phénomènes d'intoxication générale furent signalés : albuminurie, urobilinurie, peptonurie ; parfois du délire, de l'angine de poitrine, du collapsus cardiaque, coma, et des cas de mort.

En somme les dangers auxquels exposait la lymphe de Koch n'étaient pas compensés par les rares bénéfices que l'on pouvait en tirer.

(1) Arloing, Rodet et Courmont, *Loc. cit.*

(2) Grasset et Vedel, *Du diagnostic précoce de la tuberculose par la tuberculine* (Académie de Médecine, 1896).

CHAPITRE VI

TUBERCULINE T. R.

Koch avait du reste reconnu lui-même les effets parfois nuisibles de sa première tuberculine. Il chercha dès lors à séparer les éléments toxiques des éléments curatifs, et, après bien des essais, il donne une nouvelle préparation de la tuberculine (1) : il triture des bacilles tuberculeux qu'il reprend à l'eau et centrifuge, en répétant plusieurs fois les opérations jusqu'à disparition du précipité. Le mélange des liquides de centrifugation est la tuberculine T R (tuberculine résiduelle). Pour l'employer il suffit de la diluer dans une solution de sel marin.

Koch l'essaie d'abord sur lui-même et chez l'homme sain. Comme traitement, il dit de l'employer en injections sous-cutanées en commençant par 1/500 de milligramme de substance solide pour augmenter jusqu'à 1/250 de milligramme. En général on ne doit pas avoir de réaction fébrile.

Essais thérapeutiques chez l'animal. — Koch affirmait que sa nouvelle tuberculine guérissait l'animal atteint de tuberculose au début et améliorait ceux en pleine évolution.

Elle fut expérimentée de tous côtés.

Huber traite par la tuberculine quarante cinq cobayes et 15 lapins. Tous les traités meurent plus rapidement que

(1) Koch, *Ueber neue Tuberkulin præparate.* (*Deutsch. med. Woch*, 1er avril 1897).

(2) Huber, *Berliner klin. W.* 1897.

les inoculés. Baumgarten (1) ne sauve aucun des 54 animaux tuberculisés qu'il traita par la tuberculine TR.

Letulle et Peron (2) essaient d'immuniser 3 cobayes avec la tuberculine TR : témoins et vaccinés sacrifiés présentaient des lésions tuberculeuses identiques.

Arloing, Courmont et Nicolas (3) ont étudié la nouvelle tuberculine de Koch comme ils avaient étudié l'ancienne : ils ne lui trouvent aucune des propriétés annoncées par Koch.

Propriété préventive— Par propriété préventive ils entendent non seulement une action immunisante contre les effets de la tuberculose, mais encore une action immunisante contre les suites d'une inoculation tuberculeuse. A diverses reprises et sur plusisurs lots de cobayes, ils n'ont jamais constaté cette propriété immunisatrice.

Propriété curative. — Ici, encore, traitant des cobayes 5, 10, 15 et 18 jours après l'inoculation tuberculeuse, l'infection chez les traités, comme chez les témoins, a suivi sa marche habituelle. La tuberculine TR n'a pas paru nuisible et elle a été beaucoup moins dangereuse que la première tuberculine, mais en aucun cas elle n'a arrêté ni fait retrocéder la tuberculose expérimentale.

Maraglieno (4) observe chez les cobayes sains et chez les cobayes tuberculeux la même réaction, qu'ils soient inoculés avec la tuberculine ancienne ou la nouvelle.

(1) Baumgarten *Ueber die Einwirlkung des Tuberkulins.* (*Internat Beytrage zur wissens. med.* t. III).

(2) Letulle et Peron, *La nouvelle tuberculine* de *Koch* (*Presse med.* 21 août 1897).

(3) Arloing, Courmont et Nicolas, *Etude expérimentale sur la tuberculine T R* (*IV*e *Congr. de la Tuberculose,* Paris 1898, p. 500).

(4) Maragliano. *Société biologie*, 12 juin 1897, p. 561.

Kresline (1) obtient avec la tuberculine TR chez le cobaye une certaine immunité contre la tuberculose. Les animaux n'ont succombé en moyenne que 109 jours après l'infection, tandis que les animaux de contrôle, qui n'avaient pas reçu préalablement de tuberculine, sont morts vingt-un jours après l'infection. L'injection d'émulsion des organes des animaux traités, ainsi que celle des cultures pures, à des cobayes, a déterminé une tuberculose atténuée; cette atténuation a persisté même après la 6me réinoculation.

Chez l'homme. — Koch affirma avoir observé chez des tuberculeux pulmonaires et chez des lupiques une amélioration beaucoup plus sensible qu'avec la tuberculine ancienne. « Je dis exprès amélioration, ajoute-t-il, si je ne dis pas guérison, c'est que je veux attendre un certain temps avant de voir s'il y a récidive. »

Dès lors en France et en Allemagne on essaya la nouvelle tuberculine.

Dauriac (2) obtient d'excellents résultats avec la tuberculine T R. Il traite 12 malades atteints de tuberculose chirurgicale, tuberculose linguale, adénites tuberculeuses ulcérées, fistules d'ostéite, fistule à l'anus, et 16 malades atteints de tuberculose pulmonaire. Il commence par 1/500 de milligr. et injecte 2 milligr. et jusqu'à 10 milligr. chez le même malade ; il fait la piqûre de préférence à la région rétrotrochantérienne. Plus de 2.000 injections ont été ainsi faites sans élévation de température : la fièvre tombe vite, l'appétit revient avec un bien-être général ; les crachats s'éclaircissent, les hémoptysies et

(1) Kresline, XIe Congrès des naturalistes et médecins russes, 27 déc. 01.

(2) Dauriac, *Notes cliniques sur l'emploi de la nouvelle tuberculine* T R (*Progrès médical*, 1897, n°s 49 et 50).

la diarrhée disparaissent ; les fistules se tarisent, les ganglions s'affaissent et disparaissent, les ulcérations se ferment.

Benoit (1) conclue que la tuberculine TR ne peut avoir aucune action nocive ; elle immunise et guérit le cobaye; elle doit être essayée dans la tuberculose humaine; mais un examen raisonné et une technique parfaite sont des facteurs indispensables de succès.

Baudach (2), au sanatorium de Schœnberg, traite 20 tuberculeux pulmonaires, il affirme que la tuberculine a donné « un résultat incontestablement favorable. »

Spengler (3) à Davos-Platz traite 59 malades qui reçoivent en 922 injections 181 cc. de tuberculine ; tous ont été améliorés. Pour lui, la tuberculine TR doit donner de bons résultats quand les cas sont soigneusement choisis et il la considère comme un remède très précieux en phtisiothérapie.

Petruschky (4) pour les tuberculoses ganglionnaires pures, les tuberculoses pleurétiques et pulmonaires au début, eut presque toujours des succès. Dans les infiltrations étendues et avec cavernes les infections secondaires ont compromis le résultat. Par la tuberculine il a observé la transformation complète d'enfants scrofuleux.

Les conclusions de Rembold (5) sont analogues.

Brochieri (6), de Naples, et Raw (7), de Londres, sont favorables à la tuberculose TR.

(1) Benoit. *La tuberculine* TR (IVe Congrès de la tuberculose, Paris 1898)

(2) Baudach, *Deutsch. med. Woch*, 1897, n° 34.

(3) Spengler, *Centralbl. f. Bakt.*, 1897, p. 623.

(4) Petruschky, *Neutuberkulin.* (*Berlin. kli. Woch.* 1898).

(5) Rembold, *Loc, cit.*

(6) Brochieri, *Studio clinico critico sulla tuberculonina* (*Policlinico*, nov. 1898).

(7) Raw, *The treatment of tuberculosis by tuberculin.* (R. Londres)

Barney (1), de Boston, traita 32 malades, il a 14 améliorations non douteuses. Rhyn (2), sur une cinquantaine de cas traités par la tuberculine TR, a 83 pour 100 de guérisons. Peters (3) soigne à Davos 20 malades avec des résultats encourageants.

Gœtsch (4) a, depuis 1891, soigné 224 tuberculeux : 12 n'ont pas été traîtés par la tuberculine parce qu'ils avaient une forme trop rapide et fébrile ; 37 sont encore en traitement. Sur 175 traités par la tuberculine 125 ont été guéris, soit 71 pour 100. Les 50 autres ont interrompu le traitement ou sont dans le même état. Sur les 224 malades, 88 avaient des bacilles dans les crachats et 135 autres réagissaient à la tuberculine. La durée de la cure a été en moyenne de 198 jours. Gœtsch employait la tuberculine TR à la dose de 0 g. 001 milligr., deux injections par semaine ; on arrive, au bout de trois mois, à injecter 1 gramme ; quan l le cas est grave, et si le malade supporte bien la tuberculine TR, on peut employer la vieille tuberculine.

Koch fait suivre ce travail d'une note dans laquelle il rappelle aux médecins qu'ils ne doivent traiter par la tuberculine que les malades apyrétiques et sans complications purulentes On aura alors de bons résultats.

Pottenger (5) emploie la nouvelle tuberculine avec succès, il dit que, bien employée, elle sera un excellent médicament; elle ne peut causer la granulie comme on l'en a accusée. Kossel, sur 800 cas traités par la tuberculine, n'a jamais vu les bacilles passer dans le sang.

(1) Barney, *The tuberculin test in man.* (*Journal of Boston*, v. 1898, p. 210).

(2) Van Rhyn, *Tuberculose et tuberculine* (*Journ. méd. de Bruxelles* 1898).

(3) Peters, *Munchn. med. Woch.* 1897.

(4) Gœtsch, *Ueber die Behandlung deu Lungentuberkulose mit tuberculin, Deutsch. med. Woch*, 20 juin 1901).

(5) Pottenger, *The thérapeutic gazette*, 15 janv. 1902).

Mœller et Kayserling (1) dans un grand nombre de cas de tuberculose pulmonaire ont joint au traitement hygiénique l'emploi, à titre curatif, de la tuberculine. Ils ont fait plus de 3.000 injections de tuberculine, variant de 1/20 de milligr. à 1 gr. par dose, sans avoir observé jamais de troubles graves et souvent avec des améliorations notables.

Mais à côté de ces bienfaits de la nouvelle tuberculine on eût à enregistrer de nombreux échecs.

Letulle et Peron (2) l'emploient chez six malades à la dose de 1/500 de milligr., augmentant jusqu'à 1 milligr ; ils n'eurent aucun accident; mais deux malades atteints de phtisie galopante ne virent aucun arrêt dans l'évolution de leur maladie, deux restèrent stationnaires; si deux furent améliorés ils supposent que l'amélioration se fut fait sentir en dehors du traitement. Pour eux « la nouvelle tuberculine de Koch ne semble pas être la substance immunisante tant désirée ».

Vaquier (3) l'emploie, à l'hôpital de Villiers-sur-Marne, chez 5 enfants atteints de tuberculose pulmonaire. Jamais de réaction fébrile si on ne dépasse pas la dose de 1 milligr. Dans un cas, tolérance parfaite, mais sans régression ; dans un autre, amélioration légère; dans les trois autres cas, les injections de la tuberculine TR déterminèrent une réaction assez notable et parurent donner un coup de fouet aux lésions dont les malades étaient porteurs.

Bouniol (4) traite vingt-deux tuberculeux chirurgicaux ou

(1) Mœller et Kayserling, *Ueber die diagnostische and therapeutische Verwendung des tuberkulins* (Zeitsch, f. Tuberk. und Heils. 1902) (Anal in *Journ. Phys.*, sept. 1902).

(2) Letulle et Peron, *Loc. cit.*

(3) Vaquier, *La tuberculine TR chez les enfants* (IV[e] Congr. de la tub. 1898).

(4) Bouniol, *Etude sur la tuberculine TR* (*Thèse de Lyon* 1898 et IV[e] Congr. de la tuberculose, Paris 1898).

pulmonaires pendant deux à trois mois en injectant jusqu'à 10 milligr. de tuberculine. Il conclue en disant que « ce nouveau remède ne guérit pas les tuberculoses et n'amende aucun symptôme ». Parfois la tuberculine provoque des poussées thermiques, influe d'une façon fâcheuse sur l'appétit et l'état général; elle produit toujours des réactions locales. « Elle n'est pas un bon médicament ».

Desplats (1), du traitement de 25 malades par la tuberculine, conclue qu'elle est une médication sans danger, mais qu'elle n'a pas d'action apparente.

Leclerc (2) et Jaboulay emploient ce traitement dans 5 cas de tuberculoses chirurgicales et 3 cas de tuberculose pulmonaire. Ils concluent qu'elle est plus maniable que la première tuberculine, mais qu'elle ne possède pas les propriétés curatives qui lui ont été attribuées par Koch ; chez les tuberculeux pulmonaires elle donne lieu à des poussées fébriles.

A l'étranger nombreux sont les auteurs défavorables à son emploi. Citons: Leyden, Senator, Schrœder, Strœbe, Roude, Scheuber, Pfeiffer, Van Hoorn.

Langerhans (3), après deux injections, voit se développer une tuberculose miliaire.

Maragliano (4) voit chez trois tuberculeux, par l'emploi de la tuberculose TR, l'augmentation de la fièvre et des lésions pulmonaires.

Huber (5) traite 2 tuberculeux au début. Peu de temps

(1) Desplats, *Journal des Sciences méd. de Lille*, 1898.

(2) Leclerc, *Sur le traitement de la tub. par la tuberculine TR (IV° Cong. tub)*.

(3) Laugerhans, *Deut. med. Woch* 1898, n° 22.

(4) Maragliano, *Gaz. degli ospedali*, 1897, n° 81.

(5) Huber, *Uber thierversuche mit dem neuen Tuberkulin* (*Berliner klin. Woch.*, 1897).

après le traitement on constate pour la première fois des bacilles dans les crachats, chez l'un, l'atteinte d'un sommet sain antérieurement.

Bussenius et Cossmann (1) l'expérimentent sur 24 cas : ils ont 3 améliorations de lupus et de tuberculose laryngée, 3 améliorations d'infiltration pulmonaire ; d'autre part, 7 tuberculeux pulmonaires sont aggravés.

Schutze (2), sur 9 cas traités, a 3 améliorations et 3 aggravations.

CHAPITRE VII

AUTRES TUBERCULINES

Nous en avons fini avec les tuberculines de Koch. Mais à côté de celles-ci, qui furent les plus employées, nombreuses ont été les substances similaires proposées.

Hunter et Cheyne (3) cherchent à épurer la tuberculine primitive, mais ils n'essayent pas sur l'animal le produit obtenu.

Klebs (4) isole par l'alcool et la glycérine un nouveau produit renfermé dans la tuberculine de Koch, il l'appelle « tuber-

(1) Bussenius et Cossmann, *Die Tuberkulin TR.* (*Berlin, Hirschwold*, 1898).

(2) Schutze, *D. Med. Woch.*, 1897, n° 28.

(3) Hunter, *La composition de la tuberculine* (*The British med. Journ.*, nov. 1891).

(4) Klebs, *Wiener med. Woch.*, 11 avril 1891 et *Deut. med. Woch.*, 5 nov., 1891.

culocidine ». Chez quelques malades, chez lesquels la tuberculine de Koch avait déterminé des symptômes généraux fâcheux, le nouveau produit n'occasionna aucune réaction.

Chez certains expérimentateurs la tuberculocidine donna de mauvais résultats (Boos). D'autres eurent à enregistrer des succès. Taylor (1) traite 39 cas avec la tuberculine de Klebs et a plusieurs améliorations ; Denison (2) traite 23 malades ; chez tous le processus tuberculeux est momentanément arrêté.

Hirschfelder (3) oxyde la tuberculine de Kock, en la maintenant en présence de l'eau oxygénée, et obtient une substance nouvelle « l'oxytuberculine », qu'il a employée chez l'homme. Sur 70 cas traités par elle il n'eut que des guérisons ou de fortes améliorations.

Denys (4), au IV[e] Congrès de la tuberculose, annonce une nouvelle tuberculine qui exerce sur le chien infecté de tuberculose une action préventive et curative. Il a traité 120 cas de tuberculose humaine par ce produit. Pas d'effet dans les tuberculoses au dernier degré ; dans les tuberculoses fébriles, avec lésions légères, on peut compter sur une amélioration considérable et même sur la guérison. Dans 48 cas de ce genre il a eu :

6 morts.
2 stationnaires.
25 améliorés.
15 guéris.

(1) Taylor, *Clinical results from the use of tuberculine* (*Medicine*, 1895, n° 7).
(2) Denison, *Antiphtisin* (*Medical Record.*, 1895).
(3) Hirschfelder, *L'oxytuberculine* (IV[e] Congrès tuberculose, 1898, p. 482).
(4) Denys, *Sur le traitement de la tuberculose par la tuberculine* (IV[e] Congrès de la tuberculose, 1898).

Plus récemment Beraneck (1) emploie, pour obtenir une vaccination antituberculeuse active, les diverses subtances vaccinantes sécrétées par le bacille de Koch. Parmi celles-ci les unes sont basiques, les autres acides ; on obtient les premières « basitoxines », en cultivant les bacilles dans du bouillon à l'hydrate de chaux, et les secondes « acidotoxines », en traitant les bacilles lavés et séchés par l'acide orthophosphorique. Il emploie en thérapeutique le mélange à parties égales de AT (acidotoxine) et TB (basitoxine) diluées. Chez le cobaye il n'a encore obtenu aucune guérison, seulement une survie de un à cinq mois. Sur 90 malades fébriles et non fébriles il a noté, dans 60 pour 100 des cas traités, une amélioration portant sur l'ensemble des signes pathologiques bien que les deux tiers de ses malades fussent déjà arrivés au second et au troisième degré.

Maragliano (2) suppose que la complexité de la toxicité de la tuberculine de Koch, tient sans doute en partie au mélange de la toxine avec la tuberculine. Pour lui, le milieu qui contient le mieux les protéines est l'eau Isolant par filtration les bacilles de la culture glycérinée, il les met au bain-marie dans l'eau distillée, puis pendant quarante-huit heures à l'ébullition dans le même liquide, de façon à réduire à 1/10ᵉ. C'est « l'extrait aqueux des bacilles » ; il possède une toxicité de 10 à 12 pour 100. L'extrait aqueux obtenu avec 1 gramme de bacilles secs tue en totalité 3 kilos de cobaye. Cet extrait a des propriétés vaccinantes, mais il est peu stable. Nous verrons que Maragliano l'emploie dans sa méthode d'immunisation pour la préparation de son sérum.

(1) Beraneck, *Sur les tuberculines, vaccination* (Acad. des Sciences, 23 nov., 1903).

(2) Maragliano, *IVᵉ Congrès de la tuberculose*, 1898.

Déjà Auclair (1) avait étudié les extraits des bacilles tuberculeux, autres que leurs extraits glycérinés. C'est ainsi qu'il a fait porter ses recherches sur les produits de distillation de cultures de tuberculose et sur les extraits éthérés, chloroformés, ammoniacaux et alcoolico-camphrés des bacilles. Il n'a trouvé, dans aucun de ces produits, des substances vaccinantes ou curatives.

CHAPITRE VIII

IMMUNISATION PAR PRODUITS DE CULTURES COMBINÉS

Quelques expérimentateurs ont essayé d'obtenir une immunité active par injection d'une combinaison des produits solubles de culture et des corps bacillaires.

C'est ainsi que Babès (2) emploie la méthode suivante. Il inocule successivement à un chien : 1° tuberculose aviaire filtrée (dose croissante); 2° culture atténuée de un an de tuberculose aviaire; 3° 1 gramme de culture de un mois de tuberculose aviaire; 4° 3 grammes de cette culture; 5° huit jours après, 5 grammes de cette culture ; 6° tuberculose humaine filtrée (doses croissantes),; 7° culture ancienne de tuberculose humaine; 8° 0,50 centigrammes de culture fraîche humaine; 9° vingt jours après 1 gramme de culture fraîche de tuberculose humaine, etc., à doses croissantes.

(1) Auclair, *Étude sur les poisons du bacille tub. Essais de vaccination et traitement* (*Thèse de Paris*, 1897, n° 321).

(2) Babès, *IIIe Congrès de la tuberculose*, 1893.

On voit la complication de cette méthode. Beaucoup de ses animaux moururent; sur 20 chiens, 40 lapins et 20 cobayes, au bout d'un an, il lui restait 4 chiens, 2 lapins et 1 cobaye immunisés. Ces animaux résistaient ainsi a de fortes doses de tuberculose et tuberculine aviaires et humaines.

Bernheim (1) immunise des animaux en leur injectant une culture en bouillon de bacilles de Koch, chauffée à 80° et filtrée sur bougie. Il injecte un centimètre cube par 5 kilos d'animal; il fait des inoculations intraveineuses. Huit à quinze jours après cette vaccination, il injecte un bacille virulent; aucun de ses animaux vaccinés ne sont devenus tuberculeux.

Quelques temps après (2), il modifie son procédé de vaccination : il ne chauffe plus les cultures et se contente de la filtrer sur filtre de Kitasato. Il a le même effet vaccinant.

Rapportons enfin les recherches de Arloing et Descos (3). N'y a-t-il pas dans la tuberculine des corps analogues à ceux mis en évidence par Erlich dans les produits du bacille de Lœffler? A côté des toxines, n'y a-t-il pas des toxones? Pour Erlich, les toxines sont des poisons qui déterminent des phénomènes aigus et qui peuvent être complètement neutralisés par des doses convenables d'antitoxine; si ces doses sont insuffisantes et ne parent qu'aux premiers accidents de l'intoxication, on voit se produire à la longue des troubles à distance (eschares, paralysies) qui finissent par amener la mort; ces troubles sont le fait des toxines.

Pour obtenir les toxones de la tuberculose, les auteurs emploient un mélange de une partie de tuberculine et deux ou trois parties de sérum neutralisant antituberculeux de

(1) Bernhein, *IIIe Congrès de la tuberculose*, 1893, p. 286.

(2) Bernheim, *Société de biologie*, 14 mars 1896.

(3) Arloing et Descos, *Des toxones de la tuberculine* (*Société de biologie*, déc. 1901, janv. 1902, et *Journ. de Phys.*, janv. 1902).

chèvre inoculée depuis longtemps avec des bacilles tuberculeux humains. Ce mélange, tuberculino-serum, n'a déterminé chez eux aucun effet local, ni réaction aiguë (la tuberculine a été neutralisée) ; mais il a toujours persisté un effet toxique latent, qui a fini par amener la mort de l'animal ; cet effet est attribuable aux toxones de la tuberculine. Ils ont alors tâché de déterminer si ce mélange, tuberculino-serum ou toxone, était doué d'un pouvoir curatif ou préventif à l'égard de la tuberculose expérimentale. Ils l'ont employé à doses massives ou faibles chez des cobayes et lapins tuberculeux. Les effets n'ont pas été meilleurs qu'avec la tuberculine ou le serum employés isolément ; les toxones de la tuberculine ont, au contraire, paru jouir d'une certaine toxicité et présenter la propriété de favoriser le développement de la tuberculose expérimentale.

DEUXIÈME PARTIE

TENTATIVES DE SÉROTHÉRAPIE

Mais tandis qu'étaient poursuivis ces essais d'immunisation active contre la tuberculose, les expérimentateurs cherchaient à utiliser les propriétés des humeurs des organismes vivants. On ne s'arrêta pas longtemps à la sérothérapie physiologique, qui spéculait sur l'état réfractaire de certains animaux à la tuberculose, et, pour obtenir un sérum vraiment antituberculeux, on s'adressa au sang des animaux artificiellement immunisés contre l'infection tuberculeuse.

Pour donner des propriétés curatives au sérum des animaux, des procédés complexes et variés furent employés. Tous relèvent de trois méthodes. La première emploie des cultures vivantes de bacilles de Koch, la seconde emploie des cultures stérilisées, la troisième emploie les produits solubles combinés avec les cultures vivantes.

CHAPITRE PREMIER

SÉRUM D'ANIMAUX NATURELLEMENT RÉFRACTAIRES

Les premières tentatives de sérothérapie antituberculeuse furent faites par Héricourt et Richet (1). Ils firent la transfusion

(1) Héricourt et Richet, *Société de biologie*, 2 mars, 31 mai, 15 nov. 1890 et 15 mai 1891.

intrapéritonéale de sang de chien à des lapins; ils transfusaient chaque fois de 10 à 15 grammes de sang par kilo d'animal et faisaient à chaque lapin 7 à 8 transfusions. Puis ils injectèrent des produits tuberculeux dans le péritoine des lapins. Ils eurent sur 9 lapins témoins 5 morts, sur 6 transfusés 1 mort. D'où ils concluent que la transfusion intrapéritonéale du sang de chien ralentit dans une certaine mesure, chez le lapin, l'évolution tuberculeuse.

Bertin et Picq (1) dans un article « sur la transfusion du sang de chèvre comme traitement de la tuberculose », disent que le sang de chèvre, transfusé à des lapins tuberculeux, détermine « un état bactéricide », grâce auquel les organismes résistent à l'invasion des bacilles et qui leur permet d'en triompher. Ayant inoculé 10 à 15 centimètres cubes de sang de chèvre dans la cuisse d'un phitisique, ils auraient obtenu une amélioration nette.

Cependant Bouchard montrait que le sérum sanguin jouit des mêmes propriétés immunisatrices que le sang tout entier et procure identiquement les mêmes effets thérapeutiques. De ce jour, l'usage du sérum se substitue à l'emploi du sang, la sérothérapie supplante et remplace l'hémothérapie.

C'est ainsi que Héricourt et Richet (2), traitant un cobaye avec du sérum d'âne, constatent chez cet animal une évolution retardante de la tuberculose.

D'autre part, quelques essais étaient faits chez l'homme. Héricourt et Richet amélioraient certaines tuberculoses humaines, soit par des transfusions sous-cutanées, soit en donnant aux malades des confitures faites avec du sang de

(1) Bertin et Picq, *Société de biologie*, 20 déc, 1890, p. 719.

(2) Héricourt et Richet, *Société de biol.*, 12 janv. 1895.

chien. Feulard (1) obtenait par les injections d'hémocyne, chez les lupiques, des améliorations incontestables.

Pinard (2) injecte à des enfants nouveau-nés, issus de mère tuberculeuse, du sérum de chien de Richet. Il fait plusieurs injections de 1 cc. de sérum, dans le but, dit-il, soit de détruire le bacille chez ceux qui l'apportent en naissant, soit comme prophylaxie chez les prédisposés. Il ne peut conclure, n'ayant pas suivi les enfants inoculés ; mais chez tous le sérum a paru avoir une action tonique et bienfaisante évidente.

Lépine (3) emploie ce sérum chez un malade ; il injecte en deux fois 80 cc., sous la peau de l'abdomen. Il ne donne pas de résultats.

Citons enfin les expériences récentes de Caffarena (4), de Gênes, qui observe que le sérum normal de cheval immunise les cobayes contre une dose mortelle de tuberculine, à la dose de 2 pour 0/0 (?) du poids de l'animal, et les recherches de Boinet (5) qui, en traitant par la méthode des précipitations par le sulfate d'ammoniaque de grandes quantités de sérum de cheval, obtient un précipité qui, administré à la dose de 0,50 cent., a amené une certaine amélioration chez 12 tuberculeux.

Mais c'est sur le sérothérapie par le sérum des immunisés que portent les principales recherches.

(1) Feulard, *Société franc. de dermat. et syphil.*, juillet 1891.
(2) Pinard, *Annales de gynécologie*, nov. 1891.
(3) Lépine, *Semaine méd.*, 21 janv. 1891.
(4) Caffarena, XIIe Congr. ital. de méd. int. 1902 (Annal. *in Sem. méd.* 1902, p. 377).
(5) Boinet, XIIe Congr. des sc. médicales, Paris, 1900.

CHAPITRE II

SÉRUM D'ANIMAUX IMMUNISÉS AVEC DES CULTURES DE TUBERCULOSE

Les premières recherches en ce sens sont d'Auclair (1), qui immunise des poules avec des bacilles tuberculeux humains. Ce traitement n'a pas développé dans le sang des poules de produits antitoxiques ; à la longue, elles finissent par succomber, mais sans lésions tuberculeuses. Leur sérum n'eut aucun effet préventif ou curatif chez le cobaye tuberculeux.

Héricourt et Richet (2) emploient le sérum d'un âne ayant reçu un mois avant une injection de tuberculose humaine virulente ; il retarde d'une façon très nette l'évolution tuberculeuse chez le cobaye.

Ils donnent deux observations de malades tuberculeux ayant été très améliorés par l'injection de sérum d'un chien inoculé avec ses bacilles tuberculeux lavés, pour les débarasser de la tuberculine (néosérum).

De Lajarrige (3), qui emploie ce sérum de Héricourt, a, dans un cas, après l'injection, constaté une amélioration dans l'état général: augmentation de poids et diminution des sécrétions bronchiques.

(1) Auclair, *Essais de sérothérapie expérimentale antitub. à l'aide du sang de poules traitées.* (*Archives de méd. expérimentale*, 1890.)
(2) Héricourt et Richet, *Société de biol.*, 1895.
(3) De Lajarrige, *Société de biologie,* 27 juin 1896.

Redon et Chenot (1) donnent à la *Société de Biologie* les résultats d'ensemble d'un travail qu'ils avaient déjà signalé l'année précédente à l'Académie de Médecine. Nous résumons leurs conclusions :

1° L'âne et le mulet supportent, avec une indifférence remarquable, l'inoculation, par les voies diverses, de produits tuberculeux par injections sous-cutanée ou intra-veineuse ; aucun phénomène sauf une légère réaction thermique. Ces faits sont en concordance avec ceux observés depuis longtemps par le professeur Chauveau sur la tuberculisation de l'âne et qu'il signale dans une « lettre à Villemin sur la transmissibilité de la tuberculose » (Lyon, 9 mars 1872).

2° Cette indifférence persiste pour les inoculations de plus en plus virulentes et de plus en plus considérables. Ils inoculent des cultures de tuberculose de 10, 6 et 3 mois, des produits tuberculeux humains, en injectant graduellement 5 à 20 centimètres cubes d'émulsion. Pas de réaction : même avec la tuberculine, les animaux donnent, le premier jour seulement, une réaction de 8 à 12 dixièmes de degré.

3° Inaltérabilité du sérum de l'âne et du mulet traités :

a) Par le tannin ;

b) Par le tannin et l'émulsion tuberculeuse ;

c) Par l'émulsion tuberculeuse seule.

Le sérum de leurs animaux est resté transparent, inodore et imputrescible, malgré une exposition constante à l'air pendant deux mois (?).

4° Innocuité absolue du sérum d'âne et de mulet pour les animaux sains et tuberculeux.

(1) Redon et Chenot, *Sérothérapie dans la tuberculose* (*Société de biologie*. 29 juin 1895).

5° Utilité constante du sérum des animaux traités contre la tuberculose d'origine humaine chez le cobaye et le lapin. Avec le sérum d'animaux neufs, ils observent une certaine survie ; avec le sérum d'animaux traités, la survie s'allonge d'autant plus que les injections sont commencées, plus tôt après l'inoculation du virus, plus rapprochées l'une de l'autre et plus abondantes, au moins jusqu'à 5 grammes par kilo d'animal.

Les animaux traités, sacrifiés, présentent des lésions à des degrés variables, en voie de régression, paraissant être sous l'heureuse influence réactionnelle du système lymphatique, des ganglions en particulier.

Maffucci et di Vestea (1) inoculent à des moutons des bacilles tués et des bacilles vivants. Ces inoculations sont très bien supportées, et ils supposent qu'ainsi le sang de ces animaux est saturé de tuberculine. Ils traitent des cobayes tuberculeux par le sérum de ces moutons ; tous les traités ont une augmentation de survie :

	Survie moyenne
Cobayes non traités	53 jours
— traités avec sérum normal	50 —
— traités préventivement avec sérum antitub.	91 —
— traités après infection avec sérum antitub.	73 —

Daremberg (2) a fait aussi une série d'essais de sérothérapie chez les tuberculeux avec du sérum d'âne immunisé. L'immunisation était obtenue par les injections intrapéritonéales de cultures de tuberculose, faites toutes les trois

(1) Mafucci et di Vestea, *Recherches expérimentales sur la serothérapie dans l'infection tuberculeuse* (*Centralbl. f. Bakt.*, 1896, n° 67 ; Anal. in *Arch. de Med. exp.*, juillet 1896).

(2) Daremberg, Congrès des naturalistes allemands, 1896.

semaines. Les injections de ce sérum provoquaient chez les tuberculeux une réaction assez caractéristique, moins violente qu'avec la tuberculine ; 11 malades ont été améliorés ; pas de résultats dans les tuberculoses avancées.

CHAPITRE III

SÉRUM D'ANIMAUX IMMUNISÉS AVEC LES PRODUITS DE CULTURES DE TUBERCULOSE

Cette méthode s'inspire surtout de ce principe que, la présence d'un poison, directement injecté à l'animal, suscite dans son organisme une réaction aboutissant à la production d'une antitoxine. Cette antitoxine est fabriquée dans le sang des animaux très divers que l'on inocule avec des cultures stérilisées, avec des extraits tuberculeux ou avec la toxine tuberculeuse.

Ici encore Auclair (1) a expérimenté sur la poule en qui il inocule des cultures de tuberculose filtrées. Il n'obtient aucun effet utile chez le cobaye.

Héricourt et Richet (2) avaient entrevu la méthode quand ils traitaient des lapins avec le liquide, amassé sous la peau d'un chien, après inoculation de tuberculine, liquide qu'ils appellent « physomeron » ; il eurent une mortalité de 4 pour 100 pour les traités et 79 pour 100 pour les témoins.

(1) Auclair, *Loc. cit.*
(2) Hericourt et Richet, *Loc. cit.*

D'autre part, le sérum d'animaux ayant reçu de la tuberculine leur parut très toxique, comme la tuberculine elle-même.

Bernheim (1) injecte à des chiens des cultures de tuberculose, chauffées à 80° et filtrées sur bougie. Il traite avec leur sérum divers lots de cobayes ; inoculé préventivement, son sérum a protégé les cobayes contre la tuberculose ; il les a encore protégés lorsqu'il commençait un traitement précoce, il a enfin guéri ceux que l'on traitait tardivement.

Il a traité par son sérum, plus de cent phtisiques. « Un bon tiers d'entre eux, dit-il, peuvent être considérés comme guéris, » c'est-à-dire, qu'après le traitement, on a constaté la suppression des bacilles, l'augmentation de poids, la disparition des bruits sthétoscopiques.

Quelques temps après (2), l'auteur modifie sa méthode. Il immunise ses animaux avec des cultures filtrées, mais non chauffées. Leur sérum injecté préventivement protège les animaux contre une inoculation virulente ; les animaux à qui on injecte un mélange de culture tuberculeuse et de sérum ne se tuberculisent pas. Il a injecté son sérum, provenant d'une chèvre, à un grand nombre de malades, à la dose de 3 centimètres cubes par jour dans la région scapulaire et cela pendant trois ou quatre mois. Il obtient chez tous une amélioration, qu'il appelle « trêve tuberculeuse », et qu'il maintient par les soins dans un sanatorium.

Boinet(3), au Congrés de Lyon, communique des résultats de sérothérapie avec le sérum de chèvre immunisée par la tuberculine : il injecte à des cobayes 6 à 16 centimètres cubes de son sérum ; ces cobayes traités résistent à l'infection tuber-

(1) Bernheim, *Loc. cit.*

(2) Bernheim, *Soc. de biologie*, 14 mars 1896.

(3) Boinet, *Congrès de Lyon*, 27 oct., 1894.

culeuse. Quelques temps après (1) il emploie du sérum chez l'homme, à la dose de 2 à 4 centimètres cubes. Il a observé quelques résultats favorables dans trois cas de tuberculose torpide apyrétique, amélioration chez deux tuberculeux à la deuxième période; pas d'action dans deux cas de tuberculose avancée et avec cavernes, aggravation enfin dans un cas de tuberculose à marche aiguë.

Caffarena (2) a immunisé un cheval avec de la tuberculine ; il a obtenu un sérum dont le pouvoir antitoxique était de 1 pour 100 de l'animal tuberculinisé.

C'est à cette méthode que se rattachent aussi les essais de sérothérapie de Marmoreck, que nous allons étudier maintenant.

Sérum de Marmoreck. — A la séance de l'Académie de Médecine du 17 novembre 1903, Marmoreck (3) annonce qu'il a réussi à obtenir un sérum antituberculeux lui ayant donné, au laboratoire et à la clinique, d'excellents résultats thérapeutiques.

Frappé par l'inégalité des effets que produit, sur divers sujets, la même dose de tuberculine, et de ce fait surtout, que la réaction la plus intense se produit chez les tuberculeux, présentant des lésions minimes, et est presque nulle chez des individus présentant un organisme très tuberculeux avec des bacilles très actifs, il suppose que « la tuberculine ne serait qu'une matière préparatoire, un réactif, qui, agissant sur les bacilles, les inciterait et les déterminerait à secréter abondamment une toxine toute différente ».

(1) Boinet, *Société de biologie*, 13 juillet 1895.
(2) Caffarena, *Loc. cit.*
(3) Marmoreck, *Sérum et vaccin antituberculeux (Archives générales de médecine*, 24 novembre 1903*)*.

Pour lui, « la tuberculine-réaction serait due à la formation d'une toxine, que le bacille secrète, parce que et après que la tuberculine l'a touché ».

Chez les individus sains, la tuberculine injectée ne rencontre pas de bacille, pas de réaction; chez les tuberculeux, la somme de toxine fraîchement produite après l'injection du réactif de Koch est quantité négligeable à côté de tant de vraie toxine accumulée dans les multiples foyers et dans l'économie entière.

On prépare à tort des sérums avec de la tuberculine; comme ceux-ci s'attaquent à une substance, qui n'a qu'un rôle fortuit et effacé, sinon nul, dans la pathogénie de la tuberculose, on ne doit pas s'étonner que ces sérums antituberculeux n'aiént aucune influence sur les lésions et sur la marche de la maladie. Le rôle principal échoit à la toxine présumée.

Pour obtenir cette toxine, Marmoreck cultive des bacilles tuberculeux jeunes dans deux milieux différents. Un premier milieu est un sérum leucotoxique de veau, obtenu en injectant à ces animaux des solutions de leucocytes de cobayes. On ajoute à ce sérum du bouillon glycériné et, par accoutumance, le bacille tuberculeux arrive à s'y développer facilement. D'autre part, constatant chez les animaux un certain degré d'immunité du foie contre l'invasion par les bacilles, il prépare un second milieu avec du tissu hépatique, bouillon de foie glycériné. Le liquide des cultures en ces deux milieux ne contient pas pendant un temps assez long de tuberculine, mais une autre substance toxique y est décelée. Cette toxine tue un lapin ou un cobaye de moyenne taille en 8 jours, par 8 à 10 centim. cubes injectés sous la peau.

En injectant une dose de 4 à 5 centimètres cubes à des cobayes, jusqu'à 25 à 30 centimètres cubes, de la toxine

actuelle, les cobayes deviennent réfractaires à une inoculation tuberculeuse.

En immunisant des animaux avec ces cultures filtrées, on obtient un sérum antitoxique. Les animaux réagissent fortement aux doses croissantes de la toxine; Marmoreck s'est adressé à des chevaux ; il faut 7 à 8 mois pour préparer un sérum efficace.

Chez l'animal le sérum s'est montré préventif et curatif; 15 à 20 centimètres cubes, injectés 3 jours avant l'infection, préservent définitivement le lapin. Des lapins tuberculisés par injection intra-veineuse de cultures virulentes sont protégés par trois ou quatre injections de 20 à 25 centimètres cubes de sérum; les témoins meurent en 20 jours. Il a obtenu une immunisation préventive plus efficace des cobayes et des lapins par doses moindres et souvent répétées.

Il commença à appliquer son sérum chez l'homme. Les premiers traités furent des enfants méningitiques, la maladie parut se prolonger, mais l'issue fatale ne put être évitée. Puis ses essais portèrent sur des tuberculoses pulmonaires avancées à grosses cavernes et fièvre hectique ; ces lésions étaient d'autant moins améliorées qu'elles étaient plus anciennes. Souvent cependant on observait un relèvement de l'état général, avec diminution des crachats et des bacilles ; l'auscultation et la percussion laissaient voir la marche régressive des infiltrations et des ramollissements. Quelques tuberculeux furent complètement guéris.

Les meilleurs résultats sont obtenus dans les tuberculoses chirurgicales; de vieilles lésions osseuses, articulaires et vésicales ont été guéries par le sérum, à l'exclusion de tout autre traitement. Dans 7 cas de pleurésies traités par le sérum, six fois on a pu constater une diminution rapide de la quantité du liquide, accompagnée d'une forte crise urinaire.

Il a obtenu la guérison de plusieurs cas de mal de Pott, avec abcès et fistule, et la diminution progressive de masses ganglionnaires du cou et de l'aine, même fistulisées.

Sur 2,000 injections, trois fois seulement il a observé un abcès local; jamais de fièvre ni réaction locale ou générale.

Par malade, le nombre le plus élevé des injections a été de 52, le plus faible de 7.

Dans une autre série de recherches, Marmoreck a fait des essais de vaccination avec les corps bacillaires. Il soumet les bacilles tuberculeux à un long contact avec le sérum leucocytique, puis les chauffe à 100°. Injectés à faibles doses aux animaux, ils disparaissent sans laisser de traces, et par inoculations répétées, il a pu protéger des cobayes et des lapins contre une injection tuberculeuse virulente.

Dès son apparition le sérum de Marmoreck a été employé dans plusieurs hôpitaux de Paris. On ne nota que des échecs.

Dieulafoy (1) l'a employé dans son service : 7 tuberculeux on été traités, 4 malades étaient atteints de tuberculose pulmonaire et laryngée, 1 de tuberculose pleurale avec épanchement. On injecte tous les jours 5 à 10 centimètres cubes de serum antituberculeux. Voici les résultats : pas d'action sur la fièvre, dans un cas, une élévation de température; sur l'expectoration l'action,du sérum a été nulle,sinon défavorable, de plus les patients ont continué à maigrir rapidement. Actuellement 5 des traités sont morts. Dieulafoy a expérimenté le sérum sur l'animal; ayant tuberculisé deux lots de cobayes, les animaux, soumis aux injections de sérum, sont morts avant les témoins.

Le Dentu (2) a employé le sérum de Marmoreck dans un

(1) Dieulafoy, Académie de Médecine, 1er déc. 1903.
(2) Le Dentu, Académie de Médecine, 1er déc. 1903.

cas de tuberculose de l'extrémité supérieure du tibia. Le malade est mort de tuberculose pulmonaire.

Dans le service d'Hallopeau (1) 7 malades atteints de tuberculoses cutanées ont été traités par le sérum. Aucun effet curatif, chez plusieurs, au contraire, on constate de nouvelles poussées tuberculeuses ; chez deux malades, il s'est développé des ulcérations au niveau même de l'inoculation, avec formation de volumineuses nodosités dont l'évolution a été fort longue.

Cinq malades ont été soumis dans le service de Lucas-Championnières (2) au serum antituberculeux ; aucun n'a bénéficié du traitement. Chez 2 malades, atteints de mal de Pott et de volumineux abcès de la hanche, il y a eu élévation de température. Les autres se sont trouvés si mal du traitement, qu'ils ont préféré laisser le service que de continuer à s'y soumettre. Le cinquième, porteur d'une tuberculose testiculaire, a succombé en quelques jours à une méningite tuberculeuse.

Goldschmidt (3) a traité une malade atteinte de tuberculose pulmonaire avec 10 centimètres cubes de sérum de Marmoreck ; la malade mourut cinquante-deux jours après. Il émet l'idée que, pour obtenir un sérum antituberculeux, il serait préférable d'injecter à une vache non tuberculeuse du sérum d'une vache très tuberculeuse. On essayerait ensuite le pouvoir antitoxique du sérum de la vache traitée.

Cependant certains auteurs ont eu à enregistrer des succès à l'actif du sérum de Marmoreck.

Monod (4) l'a injecté à un certain nombre de malades

(1) Hallopeau, Académie de Médecine, 1er déc. 1903.

(2) Lucas-Championnières, Académie de Médecine, 8 déc. 1903.

(3) Goldschmidt, *Deut, med. Woch.*, 17 déc. 1903.

(4) Monod, *Académie de Médecine*, 1er déc. 1903.

atteints de tuberculoses ganglionnaire ou locale : beaucoup furent améliorés.

Jacquerod (1) a traité, au sanatorium de Chamossaire, quelques tuberculeux pulmonaires par le sérum de Marmoreck. Il publie des obervsations de malades qui ont obtenu, en très peu de temps, un effet favorable ou une amélioration que l'on attendait vainement depuis plusieurs mois.

H. de Rotschild et Brunier (2) ont expérimenté le sérum à la polyclinique de Rotschild, 4 malades ont été traités : 10 cent. cubes par injections faites en série de 7 à 8 avec 10 jours de repos. Chaque malade a reçu quarante à cinquante injections. Le sérum a été d'une innocuité parfaite, ni abcès local, ni élévation fébrile, augmentation de poids très manifeste chez tous les traités. Chez les tuberculeux pulmonaires, le sérum s'est montré antithermique ; dans 3 cas de tuberculoses ostéo-articulaires ouvertes les suppurations sont devenues moins abondantes et les fistules tendent à se fermer.

Montalti (3) traite 9 tuberculeux par la méthode de Marmoreck depuis le 9 novembre 1903 ; toute médication autre que le sérum a été supprimée Au début les injections de 5 à 10 cent. cubes furent suivies d'accidents : urticaire, poussées fébriles, abattement. Actuellement, il fait, au flanc, des injections de 5 à 7 centimètres cubes en deux séries de 3 injections, séparées par un intervalle de trois jours ; avec cette méthode plus de réaction locale ou générale. Tous ses traités sont des tuberculeux pulmonaires. Sur 9 traités, 2 ont abandonné le traitement, l'un par suite d'accidents sériques ; un décès est survenu chez un malade pris dans un état

(1) Jacquerod, *Revue de Médecine*, 10 mai 1904.

(2) De Rotschild et Brunier, *Progrès médical*, 23 avril 1904.

(3) Montalti, *Progrès médical*, 30 avril 1904.

déplorable ; sur les 6 cas restant, un, pris au début, peut être considéré comme guéri, les 5 autres ont été très nettement améliorés : crachats diminués, fièvre disparue, plus de dyspnée, augmentation de poids (sans suralimentation).

CHAPITRE IV

SÉRUM D'ANIMAUX IMMUNISÉS PAR DES PRODUITS SOLUBLES COMBINÉS AVEC LES CULTURES VIVANTES ET CORPS BACILLAIRES

C'est pour utiliser les produits antitoxiques formés chez l'homme tuberculeux par l'infection tuberculeuse que Gilbert eut l'idée de faire ses essais de sérothérapie naturelle. S'appuyant sur cette hypothèse, que le liquide pleural de la pleurésie dite *a frigore* renferme une substance voisine de la tuberculine de Koch, Gilbert, de Genève (1), s'est servi du liquide pleural, comme d'un agent thérapeutique, pour faire des injections sous-cutanées aux malades atteints de pleurésies tuberculeuses. Il a ainsi traité 21 cas. « L'injection, dit-il, est suivie d'une énergique réaction fébrile ; l'épanchement se résorbe peu à peu et l'état général s'améliore; quinze jours à trois semaines suffisent pour obtenir la guérison. »

Scarpa (2) rapporte 9 cas de pleurésies tuberculeuses séro-

(1) Gilbert, *Gazette des hôpitaux,* 1894.

(2) Scarpa, Congrès italien de médecine interne, 1896.

fibrineuses, quelques-unes associées à des lésions pulmonaires, qu'il a traitées par la méthode de Gilbert ; il a eu 6 guérisons complètes et 2 insuccès, par injection sous la peau de 1 à 10 cent. cubes du sérum même de pleurésie ; dans les 3 insuccès, le sérum pleural exerça cependant une action favorable sur les lésions tuberculeuses concomittantes.

Péron, (1) de son côté, constate aussi que le sérum, extrait, après coagulation spontanée du liquide pleural, dans la pleurésie séro-fibrineuse dite primitive de l'homme, possède, à un moment donné, une action thérapeutique heureuse. Il a pu protéger contre la tuberculose un chien par injections intra-péritonéales de ce sérum.

Mais les premiers essais, véritablement scientifiques d'immunisation par la méthode mixte pour obtenir un sérum anti-tuberculeux, sont de Babès et Proca (2). Depuis la communication de Babès, au Congrès de la tuberculose en 1893, ils ont traité des chiens, des moutons et 2 ânes avec des doses croissantes de tuberculine ; 2 chiens et une ânesse reçoivent après ce traitement, par injections sous-cutanées, des quantités croissantes qui avaient déjà servi à la préparation de la tuberculine. Enfin quelques chiens, traités précédemment par de la tuberculine, des bacilles morts et des cultures virulentes de tuberculose sont inoculés encore avec de la tuberculine ou du sérum des ânes tuberculisés.

Ils traitent avec le sérum de ces animaux des animaux tuberculeux et ils concluent que ce sérum ne détermine aucune réaction, qu'il empêche le développement des ulcérations locales, et, si elles sont développées, les guérit ; que le sérum

(1) Péron, *Sérothérapie naturelle de la tuberculose* (*Société de biologie*, 22 oct., 1898).

(2) Babès et Proca, *Sérothérapie de la tuberculose* (Académie des sciences, 1er janvier 1896).

le plus curatif est celui des animaux traités par la tuberculine et les bacilles morts (ce sérum a sauvé presque tous les animaux traités) ; mis en présence *in vitro* de bacilles tuberculeux, ce sérum les rend inoffensifs pour le cobaye.

Peu de temps après paraît un travail de Niemann (1). Il fait d'abord remarquer qu'il n'y a pas d'immunité naturelle pour la tuberculose chez les animaux suivants : singes, chèvres, chiens, cobayes, lapins, rats, hérissons ; cependant chez la chèvre et le hérisson la tuberculose évolue lentement. Mais ces animaux peuvent acquérir l'immunité, vis-à-vis d'une tuberculose atténuée, par injections sous-cutanées de tuberculine. Cette immunité s'efface après quatre à sept semaines. On confère un pouvoir antituberculeux au sérum de ces animaux par inoculation, d'abord de bacilles tuberculeux associés, ensuite de tuberculine ; l'addition des bacilles morts favorise la production de la substance antituberculeuse. L'animal de choix, pour fournir un sérum antituberculeux, est la chèvre de un à deux ans.

Schweinitz (2) emploie une méthode analogue. Il agite fortement des cultures de bacilles tuberculeux atténués, de façon à désagréger les bacilles, et les inocule, corps bacillaires et produits solubles, à des chevaux et mulets. Il traite des cobayes tuberculeux avec le sérum de ces animaux : certains ont guéri, tous ont eu des survies. Dès lors il essaie son sérum en clinique ; sur 34 malades traités, il a 30 améliorations et 4 états stationnaires ; 25 ont augmenté de poids et la toux a diminué, chez 4 les bacilles ont disparu des crachats.

(1) Niemann, *De l'immunité vis-à-vis de la tuberculose et de la substance antituberculeuse* (*Centralblat f. Bakt.*, n° 6, t. XIX. — Annal. in *Arch. med. exp.*, juillet 1896).

(2) Schweinitz, *Traitement de la tuberculose par le sérum antitoxique* (IVe Congrès de la tuberculose, 1898, p. 488).

Gautrelet (1) se base sur ce fait que les animaux réfractaires à l'infection tuberculeuse présentent un terrain hyperacide, que les tuberculeux, survivant à leurs lésions, offrent tous ce même terrain, et que les substances médicamenteuses, ayant une certaine action sur la marche de la tuberculose, sont précisément celles qui acidifient l'organisme. Dès lors, il cultive le bacille de Koch dans du sérum glycériné, avec 50 grammes d'acide lactique par litre. Il injecte à des cobayes des doses progressivement croissantes de cultures complètes de bacilles de Koch dans ce sérum acide, cultures qu'il soumet un certain temps à 75°. Les animaux traités ont paru être immunisés à l'égard de la tuberculose humaine.

Plus récemment, Arloing et Guinard (2), pour obtenir un sérum antituberculeux, s'adressent à la chèvre. Ils soumettent des chèvres aux injections suivantes : bacilles de Koch, tuberculine, tuberculine préparée par décoction à 85°-90° des bacilles de la culture précédente, tuberculine préparée avec le bouillon de culture débarrassé de la partie précipitable par l'alcool. Le sérum de ces animaux fut employé à neutraliser l'action de la tuberculine sur des cobayes tuberculisés expérimentalement. Le sérum de la chèvre tuberculisée a un pouvoir plus actif que celui de la chèvre tuberculinisée. Pour avoir du bon sérum « antituberculineux », il suffit d'inoculer des bacilles sous la peau à un animal qui ne contracte pas de généralisation tuberculeuse à la suite de l'inoculation. Puis, Arloing (3) donne les propriétés de ce sérum qu'il a obtenu chez la chèvre ; il est agglutinant pour les cultures homogènes et favorise la végétation du microbe. Mettant les cul-

(1) Gautrelet, *Le sérum prétuberculeux hyperacide* (IV[e] Congrès de la tuberculose, 1898, p. 521).

(2) Arloing et Guinard, Congrès franç. de médecine, 1900.

(3) Arloing, *Société de biologie*, 13 juillet-9 nov. 1901.

tures de tuberculose en contact, pendant vingt-quatre heures, avec parties égales de sérum antituberculineux, il injecte le mélange. Les cobayes et lapins, ainsi inoculés, ont présenté des lésions tuberculeuses plus générales et plus avancées que les cobayes injectés avec la culture seule. Ce sérum a donc une action favorisante certaine sur l'infection par le bacille de Koch.

Nous devons signaler encore les résultats obtenus par Lupau (1); sous réserve de contrôle, ils paraissent des plus encourageants.

Il part de cultures en houillon glycériné de tuberculoses aviaire et humaine très virulentes; les laissant vieillir trois mois, il les chauffe ensuite plusieurs fois à 58°, pour obtenir une grande quantité de toxine, qu'il sépare par filtration. Il chauffe à 100° les bacilles restant, pour les détruire et, après les avoir bien lavés, les met en suspension dans l'eau stérilisée. Il obtient ainsi une série de liquides qu'il injecte à des ânes et chevaux par voie intraveineuse. Il poursuit l'immunisation pendant un mois environ. Il a employé son sérum chez l'animal et chez l'homme. Ce sérum lui a paru *in vitro* posséder des propriétés bactéricides ; injecté à des oobayes et lapins tuberculeux, il a paru enrayer l'évolution de la maladie ; presque toujours, il a augmenté la durée de la vie, comparativement à celle des animaux témoins. Injecté à des malades, atteints de tuberculose ganglionnaire, il a déterminé la cicatrisation des ulcérations et la régression des ganglions indurés; chez des malades, atteints de tuberculose pulmonaire, au début, il a amené une augmentation d'appétit et de poids, le retour du sommeil, la cessation de la toux, la disparition

(1) Lupau, *Contribution à l'étude de la sérothérapie antituberculeuse (Thèse de Bordeaux,* 1901.*)*

des bacilles dans 6 cas sur 8 malades ; injecté enfin à des malades atteints de tuberculose avancée avec lésions pulmonaires multiples, fièvre hectique et transpirations nocturnes, il a déterminé l'atténuation de ces derniers phénomènes, avec un relèvement de l'état général, qui a semblé produire une prolongation de vie.

C'est à cette méthode enfin que se rattachent les recherches de Maragliano. Bien qu'elles aient été antérieures à ces dernières, nous les avons rapportées ici, pour les grouper, en terminant, dans une vue d'ensemble.

Sérum de Maragliano. — Le 12 août 1895, Maragliano (1) rendait compte, au Congrès de Bordeaux, qu'après trois années de travail, il croyait avoir obtenu un sérum antituberculeux spécifique. Il en donnera plus tard la méthode de préparation ; pour le moment, il se contente d'en étudier l'action biologique et thérapeutique.

Sur la température, il n'a aucune action pyrogène si on l'emploie aux doses de 1 à 2 cc. ; certains sujets le supporte jusqu'à 25 cc. ; pas d'action sur l'appareil circulatoire, dans le sang augmentation des leucocytes, globules rouges et hémoglobine ; il ne détermine ni glycosurie, ni albuminurie ; il agit enfin très favorablement sur la nutrition générale.

Sur les tuberculeux fébricitants, les premières injections déterminent parfois une petite élévation, puis la température baisse ; chez les malades qui ont peu ou pas de fièvre, il n'en détermine jamais. Il modifie en général au bout d'un mois les foyers pulmonaires : plus de râles, la toux cesse peu à peu, les expectorations diminuent et bientôt les bacilles disparaissent.

(1) Maragliano, *Sérothérapie antituberculeuse* (Congrès de Bordeaux, 1895).

Il donne alors les résultats de son traitement qu'il a appliqué à 83 malades.

45 étaient tuberculeux, à foyers peu étendus, apyrétiques ou légèrement fébricitants ; 25 qui ont subi le traitement méthodique et complet sont guéris ; les autres 16 ont été très améliorés.

14 malades étaient atteints de broncho-pneumonie tuberculeuse avec peu d'associations microbiennes ; ils ont tous été améliorés, quelques-uns notablement.

9 portaient des cavernes, 3 ont été améliorés, 4 sont restés stationnaires, 2 sont morts.

Quand à son mode de traitement, le voici : Il commence par une injection de un cent. cube de sérum tous les deux jours pendant 10 jours, puis un cent. cube tous les jours pendant 10 autres jours, puis 2 cent. cubes par jour. Si la fièvre est assez élevée, injecter d'emblée 10 cent. cubes. Lorsque les malades s'améliorent, persister dans le traitement pendant un mois au moins et, après, guérison apparente, injecter encore pendant une année au moins 1 cent. cube par semaine.

L'année suivante (1) Maragliano explique la méthode qu'il a adoptée pour la préparation du sérum et expose ses recherches sur l'antitoxine que contient ce liquide et son dosage.

Il obtient la production des antitoxines tuberculeuses en inoculant aux animaux toutes les substances toxiques que l'on peut tirer des cultures très virulentes de tuberculose humaine. Les matériaux toxiques sont préparés eu deux groupes séparés. Dans le groupe A, on concentre la culture à 100° au bain-marie, puis on la filtre au Chamberland ; dans le groupe B on filtre au Chamberland la culture non chauffée et on la concen-

(1) Maragliano, *Le sérum antituberculeux et son antitoxine* (*Revue de la tuberculose*, 1896, p. 131).

tre dans le vide à 30°. Le produit A contient les protéines provenant des corps bacillaires, le produit B contient les toxialbumines produits de sécrétion des bacilles qui se détruisent facilement à des températures élevées. Ces toxialbumines produisent de l'hypothermie chez les animaux tuberculeux et chez l'homme de l'hypothermie accompagnée de sueurs. A dose suffisante elles tuent les cobayes avec des phénomènes de collapsus. Cette action est donc l'opposé de celle des protéines; celles-ci existent en certaines proportions dans le produit B, si on fait disparaître les toxialbulmines par la chaleur à 100° l'action hypothermique et sudoripare fait place à l'hypothermie.

Les cultures ne contenant pas la même quantité de principe actif, Maragliano a réduit les produits A et B à une toxicité constante. L'unité toxique est la quantité qui tue un poids égal de cobaye sain et les liquides A et B sont concentrés de façon que chaque centimètre cube contienne 100 unités toxiques, c'est-à dire tue 100 grammes de cobaye sain.

Le liquide inoculé aux animaux qui doivent fournir le sérum est un mélange de trois parties de A et d'une partie de B. On commence par inoculer 2 milligrammes par kilo de poids de l'animal et l'on augmente d'un milligramme par jour et par kil,o jusqu'à 40 à 50 milligrammes par kilo; après quoi on inocule toujours la même quantité. Au bout de six mois, les animaux sont immunisés ; ce sont des chiens, des ânes et des chevaux. Trois ou quatre semaines après la cessation du traitement, il ne reste plus en circulation de matériaux toxiques injectés ; c'est alors qu'on pratique la saignée et qu'on recueille le sérum.

Par expérimentation sur les animaux, Maragliano dit être arrivé aux résultats suivants :

Chez les cobayes sains, un gramme de sérum protège 1 kilo de cobaye sain contre la quantité mortelle de tuberculine.

Chez les cobayes tuberculeux, le sérum les protège contre la quantité de tuberculine qui les tue.

Chez l'homme tuberculeux, le minimum de tuberculine, qui donne la fièvre à un tuberculeux apyrétique, est neutralisé par un centimètre cube de sérum thérapeutique.

De plus, *in vitro*, le sérum serait bactéricide à l'égard du bacille de Koch. En ensemençant avec du bacille tuberculeux du sérum normal de cheval et du sérum thérapeutique, après les avoir portés à 55° ou 60°, pour les dépouiller de leur pouvoir bactéricide naturel, le développement se produit dans le sérum normal, mais non dans le sérum thérapeutique.

Dans la *Gazette médicale lombarde*, Maragliano (1) publie la première statistique générale sur le traitement de la tuberculose par son sérum. Elle porte sur 412 cas, la plupart observés en Italie.

Tous les tuberculeux ont été divisés en cinq catégories :

1° Malades avec lésions destructives et cavernes, 93 ; résultats : guérison apparente 7, amélioration notable 35, stationnaires 34, morts 17.

2° Malades avec lésions destructives, mais sans cavernes, 85 ; résultats : guéris 9, améliorés 45, stationnaires 24, morts 7.

3° Malades avec lésions diffuses et fièvre, 104 ; résultats : guéris 7, notable amélioration 55, stationnaires 32, morts 10.

4° Malades avec lésions diffuses et sans fièvre, 43 ; résultats ; guéris 2, améliorés 30, stationnaires 10.

(1) Maragliano, *Gaz. méd. lombarde*, 20 avril 1896 (In *Revue de la Tuberculose*, 1896, p. 156).

5° Malades avec lésions circonscrites et avec fièvre, 54; résultats ; guéris 20, améliorés 31, stationnaires 3.

6° Malades avec lésions circonscrites, sans fièvre, 33; résultats : guéris 22, améliorés 9, stationnaires 2.

Total : 67 guérisons apparentes, car Maragliano lui-même dit qu'on ne peut jamais affirmer qu'un tuberculeux est définitivement guéri ; 164 améliorations notables ; 154 cas stationnaires ; 47 morts.

Dans la plupart des cas, le diagnostic avait été étayé sur l'examen bactériologique des crachats.

La seconde partie de la statistique porte sur l'action du sérum sur les symptômes pris à part.

La *fièvre*, sur 307 cas où elle existait, fut amendée dans 165 cas, soit 53 pour 100 : l'action favorable s'est surtout faite sentir chez les malades avec lésions circonscrites (87 pour 100), traités par de petites doses de sérum, souvent répétées et pendant longtemps. La chute de la fièvre est toutefois lente à venir, de même que toutes les améliorations dues au serum ; la tuberculose, maladie chronique, guérit chroniquement.

Le *poids* a augmenté dans 56 cas sur 100 ; ici encore c'est chez les malades à lésions circonscrites que cette augmentation à eu lieu (94,7 pour 100).

Les *signes locaux* ont complétement disparu dans la proportion de 27,18 pour 100, se sont atténués 41,02 pour 100, sont restés stationnaires 25,24 pour 100, ont empiré 6,55 pour 100.

Les *bacilles* ont disparu des crachats dans la proportion de 43,11 pour 100, ont diminué 39,64 pour 100, sont restés au nombre identique 14, 79 pour 100, ont augmenté 2.35 pour 100. D'une manière générale, ce sont les malades à lésions circonscrites qui ont obtenu le principal bénéfice de la sérothérapie ; tous ont été, en définitive, guéris.

Comme conclusions : le sérum tuberculeux fait tomber la fièvre, il diminue les phénomènes locaux et le nombre des bacilles, il provoque une augmentation de poids, il a amélioré 91 pour 100 des cas, il est absolument inoffensif et peut être employé dans toutes les formes de la tuberculose.

Comme on le voit, le sérum antituberculeux gênois est entré assez vite dans la pratique courante avec l'autorisation officielle du gouvernement.

De Renzi (1) constate, qu'à un moment donné du traitement par le sérum de Maragliano, aucune dose de tuberculine n'est capable de déterminer une élévation de température chez les traités.

Ermano (2) atteint de tuberculose avec fièvre et bacilles dans les crachats s'est traité par le sérum de Maragliano. Bientôt la fièvre disparut, il augmenta de poids et, au bout de quatre mois, on ne retrouvait plus les bacilles. Il se considère comme guéri.

Terrile (3) rapporte le cas d'un enfant atteint de lupus du dos de la main guéri par le sérum.

Nascimbene (4) communique 17 cas de tuberculose pulmonaire traités par la sérothéraphie avec 8 améliorations très notables, 4 guérisons définitives, 2 insuccès.

Pucci (5) a traité 4 tuberculeux par le sérum : ils paraissent guéris actuellement.

Sciolla (6) a étudié le sérum au point de vue expérimental. Il exerce une influence favorable sur l'évolution de la tuber-

(1) De Renzi, Congrès de Méd. italienne, 1896. (*In Semaine méd* 1896).

(2) Ermano, —

(3) Terrile, Cong. de Méd. italien., 1895.

(4) Nascimbene, —

(5) Pucci, —

(5) Sciolla, *Sur la tuberculose expérimentale.* (*Congr. de Méd.* 1896).

culose de l'animal, principalement dans les formes lentes. L'action du sérum est surtout très efficace quand il est mis en contact avec les bacilles ; il agit non seulement sur la virulence des bacilles, mais il possède aussi une action antitoxique. Il neutralise les substances élaborées par les microbes.

De Bernardi (1) soigne un de ses parents avec le sérum de Maragliano; la toux est supprimée, le poids augmente de 1.800 gr.

Moggi (2) présente un malade tuberculeux fébricitant complètement guéri, et Cattaneo (3) rapporte un cas heureux traité à la clinique de Padoue.

Casarini (4) l'a employé chez plusieurs malades ; quelques-uns, trop avancés, n'ont pas eu bénéfice du traitement; 4 au début ont été guéris.

Crescimanno (5) cite un cas de tuberculose pulmonaire et laryngée : sous l'action du sérum les symptômes de broncho-pneumonie s'amendent et l'ulcération du larynx se cicatrice.

D'Andéoli (6) rapporte un cas très grave de tuberculose avec infections secondaires et albuminurie ; le traitement de Maragliano amène une amélioration progressive et totale.

En France, Blaise (7) perd, le 1er novembre, un malade qu'il traite par le sérum de Maragliano depuis le 22 octobre.

Vidal (8) publie 4 cas traités par le sérum : 3 après amélio-

(1) De Bernardi, *Gazetta degl. ospedali*, 14 janv. 1896.
(2) Moggi Policlinico, I. 1896.
(3) Cattaneo, *Gazetta degli ospedali*, mars 1896.
(4) Casarini, *Bassegna di scienze méd.*, 1896.
(5) Crescimanno, *Rif. méd.*, mars 1896.
(6) Andeoli, *Union méd. du Canada*, janvier 1896.
(7) Blaise, *Gaz. hebdomadaire*, 19 janvier 1896.
(8) L. Vidal, *Essais de sérum de Maragliano (Montpellier médical*, 1896).

ration passagère ont été suivis de mort; un quatrième, qui avait des bacilles dans les crachats et des craquements humides, est complètement guéri par 16 centimètres cubes de sérum.

Reynier traita des tuberculeux avec 1 à 2 centimètres cubes par jour; dans les cas fébriles, il donne 10 centimètres cubes de sérum d'emblée. Il observe une légère élévation de température, après l'administration des doses élevées; en général, il y a diminution de la fréquence du pouls, augmentation de la tension artérielle, de l'appétit et du poids, atténuation des signes sthétoscopiques.

Il donne 8 observations avec 4 cas de mort et 4 guérisons ou améliorations.

Grenier de Cardenal (2) applique à Lyon le sérum de Maragliano chez 6 malades du service de M. le professeur Teissier. Il conclue que ce sérum est antithermique, mais souvent infidèle et parfois dangereux.

Frœnkel et Bronstein (3) confirment les recherches théoriques de Maragliano. Pour eux, l'extrait glycériné de bacilles tuberculeux (tuberculine de Koch) ne contient pas toute la toxine. On peut extraire d'une culture pure plusieurs substances toxiques :

1° Une toxalbumine, détruite à 55°-60°, secrétée par le bacille qui l'abandonne au milieu nutritif.

2° Une toxo protéine liée aux corps bacillaires et qui résiste à l'ébullition.

(1) Régnier, *Sur le traitement de la tuberculose par le sérum de Maragliano* (*Progrès méd.*, 1896. p. 641).

(2) Grenier de Cardenal, *Contribution à l'étude clinique du traitement de la tuberculose pulmonaire par le sérum de Maragliano* (*Th. de Lyon*, 1898-99, n° 59).

(3) Frœnkel et O. Bronstein, *Berliner klin. Woch.*, 19 août 1901.

On peut substituer à ces deux toxines un produit, plus fixe et plus actif, la toxine précipitée par l'alcool.

Ils inoculent ces diverses substances, en ajoutant les corps bacillaires « dégraissés » (« eutfetteten Bakterien »), à un cheval, chez qui ils produisent ainsi une antitoxine tuberculeuse. Le sérum de cet animal est antitoxique ; ils dosent ce pouvoir antitoxique en neutralisant la dose mortelle de toxine chez le cobaye sain, en protégeant le cobaye tuberculeux contre la dose minima de toxine, en empêchant la réaction de l'organisme humain à la suite d'une injection de tuberculine. Ce sérum présente en outre nettement la propriété bactéricide.

D'autre part (1) ils font des expériences, concernant les toxalbumines et les toxoprotéines du bacille de Koch, sur 145 cobayes. Elles ont pleinement confirmé les résultats de Maragliano : la tuberculine aqueuse de Maragliano est supérieure à la tuberculine glycérinée de Koch ; elle est plus active et provoque moins de phénomènes secondaires.

Le professeur de Gênes continue ses recherches (2), en se préoccupant, non seulement de la question de sérothérapie, mais encore de celle de l'immunité active. Il possède actuellement, dit-il, des vaches, des chevaux, des ânes, des chiens, des moutons, qui sont complétement immunisés contre la tuberculose, et quelques-uns d'entre eux depuis cinq ans. Il a aussi des lapins, auxquels il peut injecter inpunément des cultures de tuberculose humaine, qui tuent les témoins en vingt et trente jours. Il obtient cette immunité active par des injections sous-cutanées (et non intra-veineuses comme le préconise Behring), soit de cultures vivantes et virulentes, soit de cultures mortes et desséchées, soit même d'extraits de bacilles.

(1) Frenkel et Bronstein, *Medicinskoie Oboreznie*. 1901 (Analin *Journ. Phys.* 1901).

(2) Maragliano, Congrès de Madrid, 1903, et *Berl. klin-Woch.* 1903, n° 2 (Anal. in *Journ. Phys.* 1903, p. 979).

L'homme est-il aussi susceptible d'acquérir l'immunité active ou passive ? Pour ce qui concerne l'immunité passive, conférée par le sérum des animaux préparés, Maragliano est très affirmatif. Il a vu maintenant un grand nombre de malades chez lesquels, sous l'influence du sérum, le processus tuberculeux rétrocédait, en même temps que les substances protectrices de leur sang s'accroissaient. Plusieurs sont guéris depuis dix ans, sans qu'il y ait eu récidive. Il rapporte l'intéressante observation d'une famille composée du père et de la mère bien portants et de 12 enfants. Un de ces enfants est mort de diphtérie à l'âge de trois ans ; tous les autres sont tuberculeux. Sur ces 11 enfants, 4 sont morts avant que Maragliano les ait connus ; les 7 restants ont été examinés à la clinique de Maragliano et trouvés porteurs de lésions de tuberculose pulmonaire plus ou moins avancées. On les a soumis au traitement par le sérum antitoxique, et aujourd'hui tous vont bien ; ils ne présentent aucune lésion appréciable aux poumons et cela se maintient depuis deux ans, bien qu'ils vivent dans des conditions d'hygiène laissant beaucoup à désirer.

Figari (1), dans le laboratoire de Maragliano, obtient des résultats positifs en nourrissant des lapins et des cobayes avec des caillots de sang d'animaux immunisés contre la tuberculose. Il donne à des cobayes chaque jour, avec leur nourriture, 3 grammes d'une poudre obtenue par la dessiccation du sang d'animaux immunisés (veau, cheval). Le sang de ces cobayes, qui n'agglutinait pas le bacille tuberculeux avant le traitement, agglutine à 1/5 après 25 jours de traitement et 1/10 après 85 jours. Ces cobayes résistent mieux que les témoins aux injections de toxine tuberculeuse.

(1) Figari, *Berl. klin. Woch.*, 18 janv. 1904 (Anal. in *Journal Phys.*, 1904, p. 612).

Maragliano espère pouvoir conférer l'immunité à l'homme par la voie digestive.

Mais son grand rêve est d'obtenir l'immunité active, de pouvoir vacciner l'homme contre la tuberculose, comme on a la vaccine contre la variole.

Il a remarqué, lui aussi, que l'individu qui a présenté, à un moment donné, une lésion tuberculeuse localisée devient, par ce fait, réfractaire à la nouvelle infection par la tuberculose ; mais il est essentiel pour cela que la lésion ancienne ait été complétement et sûrement guérie. En partant de cette observation, Maragliano estime que, pour vacciner l'homme, il faut provoquer dans une région quelconque du corps une inflammation tuberculeuse, sans évidemment faire courir à l'homme le danger d'une infection tuberculeuse tant soit peu grave. Il se trouve, dit-il, en ce moment possesseur d'un produit qui répond à ce desideratum. Il l'a essayé sur des animaux et il assure que, vaccinés avec cette substance, ils supportent ensuite des injections intraveineuses de cultures qui tuent les témoins sans exception. Ce produit a été également injecté à l'homme sous la peau du bras. Après l'injection, on constate une élévation de température pendant quelques jours, puis, au niveau de l'inoculation, des phénomènes inflammatoires avec du pus absolument stérile. Après trois jours, tout rentre dans l'ordre.

Maragliano est convaincu qu'avec cette substance, on réussira certainement à vacciner l'homme contre la tuberculose (1).

(1) M. le professeur Maragliano, à qui nous nous sommes adressés, a bien voulu nous fournir de nombreux renseignements sur ses recherches et nous a très obligeamment adressé un grand nombre de ses publications. Nous regrettons que tous ces documents nous soient parvenus un peu trop tardivement pour en faire l'étude qu'ils méritent.

ESSAIS D'IMMUNISATION

ET DE

PRÉPARATION D'UN SÉRUM ANTITUBERCULEUX

AU MOYEN

D'EXTRAITS DE GANGLIONS TUBERCULEUX

CHAPITRE PREMIER

EXPOSÉ DE LA MÉTHODE

Comme nous le voyons par cette revue d'ensemble, en matière de vaccination et de sérothérapie antituberculeuses on n'a obtenu que de médiocres résultats en immunisant des animaux soit avec des bacilles, soit avec les produits des cultures.

Cependant ces tentatives sont loin d'avoir été nulles : le sérum des animaux immunisés acquiert des propriétés actives par ces diverses vaccinations ; il est antitoxique, il agglutine les cultures de tuberculose homogène, on y découvre la présence d'une sensibilisatrice. Mais ce qui lui manque, c'est la propriété antiinfectieuse. Dans la tuberculose, comme dans

toute infection, il faut distinguer l'immunité antiinfectieuse de l'immunité antitoxique. En fait d'immunité antitoxique, de bons résultats ont été obtenus avec la tuberculine ; mais la tuberculine n'immunise pas contre l'infection, elle immunise contre elle-même ; en immunisant des animaux avec la tuberculine, on rend leur organisme plus résistant à l'intoxication tuberculineuse, mais non à l'infection tuberculeuse; souvent même, au contraire, la tuberculine paraît prédisposer à cette infection.

On ne trouve pas, dans les cultures, des substances capables de donner aux humeurs cette propriété antiinfectieuse; ne pourrait-on trouver dans les organes envahis par la tuberculose une substance différente de celles rencontrées dans les cultures, et qui pourrait donner aux sérums cette propriété antituberculeuse ?

D'autre part, il résulte des essais, faits en inoculant des corps bacillaires, que ces bacilles sont d'une résorption difficile, et nombreuses ont été les tentatives (extraits, broiement) faites pour extraire toutes les substances qu'ils renferment. Ne peut-on pas penser que dans des organes, tels que les ganglions lymphatiques, les bacilles par action phagocytaire se trouvent dans un état complet de désintégration ou de destruction, qui met en liberté les produits antiinfectieux, qui leur sont inhérents.

Il semble donc, que dans des organes en état de défense, comme le ganglion tuberculeux, on puisse trouver des produits réactionnels de l'organisme particuliers, des anticorps spécifiques, et c'est surtout dans le ganglion, où la défense est la plus énergique, et où les microbes sont arrêtés, que la formation des anticorps doit être la plus active.

Mais ces anticorps, nous dira-t-on, ne séjournent pas dans les organes qui les ont formés, ils diffusent rapidement

dans le sérum et dans les humeurs. Pour cela il faudrait savoir quelles sont les cellules qui forment ces anticorps : ce sont peut être des cellules migratrices, des leucocytes, qui les véhiculent ; mais ce sont peut-être aussi des cellules fixes des tissus, et dès lors nous devons aller les chercher dans l'intimité même des organes producteurs.

D'après les deux premières hypothèses, on peut espérer trouver aux ganglions des propriétés préventives, liées à la présence de substances bacillaires formées au sein même de leur tissu, et par ce fait, l'aptitude à donner un sérum efficace et actif contre l'infection tuberculeuse. D'après la troisième hypothèse, on peut espérer y trouver des propriétés curatives.

Ce sont ces propriétés que nous nous sommes proposé de rechercher dans les extraits de ganglions tuberculeux.

Notre maître, M. le professeur Rodet (1), communiqua il y a quelques mois, les résultats de ses premières recherches en ce sens.

Il se sert de ganglions recueillis sur des cobayes à des stades plus ou moins avancés d'une tuberculose expérimentale. Les ganglions sont broyés dans l'eau stérilisée, puis additionnés de thymol et sont employés seulement lorsque les bacilles sont morts.

Dans une première série d'expériences, il a employé l'extrait ganglionnaire à titre curatif après l'infection, soit seul, soit associé a du sérum frais de chèvre ou de cheval ; les animaux reçoivent 29 injections de 1 centimètre cube d'extrait tous les deux ou trois jours. Le traitement n'a eu aucun avantage ; il s'est montré, au contraire, plutôt défavorable : la moyenne de survie a été moindre pour les traités, qui ont diminué de poids plus rapidement que les témoins.

(1) Rodet, *Société de biologie*, 25 juillet 1903.

Dans une deuxième série d'expériences les extraits sont adminisirés à titre préventif : 18 cobayes reçoivent 12 injections de 0 cc. 5 à 1 cc. d'extraits, puis sont tuberculisés. La moyenne de survie pour les témoins a été de 93 jours; pour les traités de 126 jours; ce traitement a donc paru accroître, dans une certaine mesure, la résistance à l'infection.

Enfin, dans une troisième série, il recherche si ces mêmes extraits, administrés d'une façon prolongée à une chèvre, ne procureraient pas un sérum doué d'une certaine efficacité contre la tuberculose expérimentale. La chèvre reçoit en 5 mois une vingtaine d'injections de 5 à 10 cc. d'extrait.

Des cobayes tuberculeux sont traités par le sérum de cette chèvre : ils reçoivent, en cinq mois, 15 injections environ de 1 cc. du sérum de la chèvre. La survie moyenne des traités a été de 118 jours, celle des témoins de 105 jours; cependant les traités ont eu une diminution de poids plus considérable que les témoins; le sérum de chèvre s'est donc montré incapable d'enrayer la tuberculose expérimentale du cobaye.

Ces expériences suscitent quelques réflexions.

L'extrait ganglionnaire administré directement aux cobayes a paru avoir des effets toxiques notables, qui se sont manifestés par des ascensions thermiques, diminution de poids, cachexie et même mort des animaux vaccinés ; peut-être, en employant des doses plus faibles, ces extraits seraient-ils mieux supportés ?

D'autre part, les extraits ganglionnaires, par lesquels a été traitée la chèvre, étaient préparés avec des ganglions de cobayes et ce sont des cobayes que l'on a essayé de traiter avec ce sérum. Or, d'après ce que l'on sait sur les cytotoxines, ce sérum de chèvre devait contenir des principes toxiques pour les éléments de la substance ganglionnaire administrée à la chèvre, et notamment pour les leucocytes, il devait être

leucotoxique pour le cobaye. A ce titre, ce sérum pouvait être nuisible à la défense leucocytaire du cobaye. Une réflexion de même ordre peut s'appliquer aux premières expériences des cobayes ayant été vaccinés ou traités avec des extraits ganglionnaires de cobayes.

Peut-être donc, cet élément nuisible éliminé, un facteur utile se serait-il manifesté; peut-être, en d'autres termes, le résultat serait-il meilleur si un tel sérum, ou si de tels extraits, étaient employés à traiter des sujets d'espèce différente de celle qui a fourni les extraits ganglionnaires.

C'est en nous basant sur ces hypothèses que nous avons entrepris nos expériences.

Le temps nous ayant manqué, et les résultats obtenus par M. Rodet avec les extrait employés à titre curatif nous ayant paru peu encourageants, nous avons limité nos recherches à l'étude de la propriété préventive des extraits ganglionnaires et de la propriété curative du sérum d'un animal traité par ces extraits.

Pour varier les espèces, nous avons vacciné des lapins avec des extraits ganglionnaires de cobaye et avons traités les lapins tuberculeux avec le sérum d'une chèvre inoculée avec ces mêmes extraits.

D'autre part, afin de pouvoir utiliser les cobayes, chez lesquels la tuberculose évolue plus rapidement et avec plus d'intensité, nous avons vacciné des cobayes avec des extraits de ganglions tuberculeux humains, et avons traité des cobayes tuberculeux avec le sérum d'une chèvre ayant reçu en inoculation des ganglions humains.

Dans toutes nos expériences les doses de substance vaccinante ou de sérum ont été modérées, toujours beaucoup moins considérables que dans les recherches antérieures de M. Rodet. Nous avons enfin, en variant ces doses, cherché à voir

quelles étaient les quantités et quel était le mode d'administration les plus favorables.

CHAPITRE II

ESSAIS DE VACCINATIONS PAR LES EXTRAITS DE GANGLIONS TUBERCULEUX

I. — PRÉPARATION DES EXTRAITS

Pour préparer les extraits, nous choisissons des ganglions tuberculeux, autant que possible avant toute caséification; si la caséification a commencé nous enlevons le caséum. Ces ganglions soigneusement disséqués sont finement broyés. Pour le broiement nous nous sommes servi avec profit de l'appareil broyeur de Latapie, qui réduit les organes en très fine pulpe. Cette pulpe est émulsionnée dans de l'eau stérilisée. Nous ajoutons à l'émulsion environ 1. p. 10 d'essence de thym. Nos extraits sont alors laissés 3 ou 4 jours à l'étuve à 37°, puis en chambre obscure à la température du laboratoire. Après 10 jours nous considérons les bacilles comme tués par l'essence de thym.

Pour chacun de nos extraits, en effet, nous avons, après ce laps de temps, inoculé des cobayes qui, après plusieurs mois, ne présentaient ni adénopathies, ni lésions tuberculeuses.

Au début, nous avons fait nos inoculations avec les extraits bruts : mais, chez nos chèvres et nos lapins ou cobayes, il

persistait, au niveau des foyers d'inoculation, de volumineuses indurations très lentes à se résorber, mais qui jamais ne passaient à la suppuration.

Pour éviter ces indurations, nous avons dès lors filtré nos extraits sur papier et les avons employés comme les extraits bruts ; nous n'avons plus observé de foyers indurés.

Comme ganglions, nous avons employé des ganglions de cobayes tuberculeux d'une part, des ganglions tuberculeux humains d'autre part.

Les cobayes, ayant fourni les ganglions, avaient été tuberculisés, pour les uns, directement avec des poumons humains tuberculeux, pour les autres, avec des organes (foie et rate) de cobayes déjà tuberculisés avec des tissus humains tuberculeux.

Quant aux ganglions humains, ils nous ont été obligeamment fournis par M. le professeur Forgue. Ils provenaient d'un jeune homme opéré pour une très volumineuse adénite cervicale tuberculeuse bilatérale.

Les émulsions de ces ganglions avant addition d'essence de thym ont été injectées à des cobayes qui, peu de temps après, ont présenté des adénites et des lésions viscérales tuberculeuses.

Nous avons obtenu ainsi une série d'extraits :

I. — *Ganglions de cobayes*

Extrait *C* n° 1. (6 mai 1903).

Ganglions de 2 cobayes tuberculeux :

Ganglions	4 gr. 50
Eau stérilisée	100 cc.
Essence de thym	10 cc.

Extrait *C* n° 2. (15 juin 1903).

Ganglions de 3 cobayes tuberculeux :

Ganglions	8 gr.
Eau stérilisée	200 cc.
Essence de thym	20 cc.

Extrait *C* n° 3. (8 août 1903).

Ganglions de 3 cobayes tuberculeux :

Ganglions	5 gr.
Eau stérilisée	150 cc.
Essence de thym	15 cc.

Extrait *C* n° 4. (8 décembre 1903).

Ganglions de 3 cobayes tuberculeux :

Ganglions	5 gr. 25
Eau stérilisée	150 cc.
Essence de thym	15 cc.

Pour chacun de ces extraits, un cobaye a été inoculé avant l'addition d'essence de thym; au bout de deux à trois mois, ils ont présenté des lésions tuberculeuses. Un autre cobaye a été inoculé, pour chacun d'eux, plus de 10 jours après l'addition de l'essence de thym ; sacrifiés plusieurs mois après ils ont paru sains.

II. — *Ganglions humains*

Extrait *H* n° 1. (13 janvier 1904).

Ganglions humains	80 gr.
Eau stérilisée	1.200 cc.
Essence thym	120 cc.

Extrait *H* n° 2. (9 mars 1904).

Ganglions humains	50 gr.
Eau stérilisée	750 cc.
Essence de thym	75 gr.

3 cobayes ont été inoculés avec ces extraits avant l'addition de l'essence de thym. L'un d'eux est mort, 2 mois après l'inoculation, avec de volumineux ganglions caséeux, le foie envahi par des granulations jaunes, la rate volumineuse et infiltrée, les poumons présentant de gros tubercules. Les deux autres sont porteurs de volumineuses adénites.

3 cobayes inoculés plus de dix jours après l'addition d'essence de thym sont restés sains.

Ces divers extraits ont été filtrés du 12 au 15me jour.

II. — Propriétés des extraits ganglionnaires.

A. — Toxicite. — Nous avons recherché la toxicité comparée de nos extraits humains et de cobayes pour les cobayes.

Nous avons inoculé, sous la peau du ventre, 3 cobayes avec des extraits C et 3 cobayes avec des extraits H, dont nous avons donné 5 doses de 5 cc., 2 doses de 8 cc., 1 dose de 12 cc.

Voici les variations de poids et de température de ces animaux :

A. — 5 centimètres cubes d'extraits par jour, du 24 au 29 mai 1904.

Poids les	Cobaye n° 30 Extrait C n° 4 —	Cobaye n° 31 Extrait H n° 1 —
24 mai	430 gr.	400 gr.
31 —	400	400
2 juin	425	415

B. — 8 centimètres cubes d'extrait, 2 inoculations, les 25 et 27 mai.

Poids les		Cobaye n° 32 Extrait C n° 4	Cobaye n° 33 Extrait H n° 1
25 mai		460 gr.	330 gr.
31 —		430	340
2 juin		445	345
Températures :			
25 mai	avant inocul	37°4	37°5
	2 h. après	38°4	38°9
26 mai		38°4	38°2
27 —		38°5	38°2
28 —		39°	37°5

C. — 12 centimètres cubes d'extrait, le 31 mai 1904.

Poids les		Cobaye n° 34 Extrait C n° 4	Cobaye n° 35 Extrait H n° 1
31 mai		370 gr.	340 gr.
2 juin		360	360
Températures :			
31 mai	avant inocul.	37°6	38°
	2 h. après	38°3	38°6
1 juin		38°6	37°9
		39°	38°

Nous avons, d'autre, part recherché la toxicite comparée de nos extraite de cobayes bruts et filtrés pour le cobaye et le lapin.

A. — On injecte, le 8 décembre 1903, à deux cobayes, 8 centimètres cubes d'extrait C n° 3, avant filtration à l'un, après filtration à l'autre.

Températures		Cobaye a — P = 700 gr. Extrait filtré	Cobaye b — P = 760 gr. Extrait non filtré
8 déc.	avant inject.	38°5	37°9
	2 h. après	40°	39°6
10 —		39°1	39°
12 —		38°5	38°

B.— On injecte, le 28 décembre 1903, à deux lapins, 15 centimètres cubes d'extrait C n° 3, avant filtration à l'un, après filtration à l'autre.

Températures		Lapin a — P = 3 k.270 Extrait filtré	Lapin b — P = 3 k.480 Extrait non filtré
28 déc.	avant inject.	38°7	38°1
	2 h. après	39°9	39°5
29 —		39°2	38°7
30 —		38°8	38°3

De l'examen de ces tableaux, il ressort, que nos extraits sont très peu toxiques. Injectés à fortes doses ils provoquent une légère élévation de température et des variations de poids insignifiantes, une très légère diminution chez les cobayes pour l'extrait C. L'extrait H, chez le cobaye, n'a eu absolument aucune action. Les extraits filtrés et les extraits non filtrés se sont montrés doués de propriétés analogues.

Nous verrons cependant que les injections prolongées de ces extraits ont une influence fâcheuse sur la nutrition.

III. — Extraits ganglionnaires administrés a Titre préventif

A. — Vaccination de lapins par les extraits ganglionnaires de cobayes. — Quatre lapins reçoivent, du 23 juillet au 3 octobre 1903 : 4 injections de 2 cc. d'extrait C n° 1

3	—	de 2 cc., 5	—
3	—	de 3 cc.	—
2	—	de 2 cc.	—

Les quatre lapins vaccinés et quatre lapins témoins sont inoculés le 14 octobre, 11 jours après la cessation du traitement, avec 1 cc. sous la peau de la cuisse droite avec une émulsion de rate et de foie de cobaye tuberculeux.

Les témoins étant morts accidentellement, nous réinoculons deux nouveaux lapins avec les organes tuberculeux d'un cobaye du même lot que le cobaye précédent.

Voci l'état des lapins pendant le traitement :

Lapin *A*. — 21 juillet	Poids	2 kil.	
16 septembre	—	2 kil.	700
14 octobre	—	2 kil.	750
Mort le 29 octobre	—	2 kil.	200
21 juillet avant inoculation	Température		39°5
24 — après inoculation	—		40°3
3 août	—		40°2
14 oct. avant injection tuberculeuse	—		39°3

Lapin *B*. — 21 juillet	Poids	1 kil.	750
16 septembre	—	2 kil.	700
14 octbore	—	2 kil.	600
Mort le 6 novembre	—	2 kil.	050

21 juillet avant inoculation		Température	39°5
24 — après —		—	40°4
3 août — —		—	40°5
14 oct. avant injection tuberculeuse		—	38°9
Lapin *C*. — 21 juillet		Poids	2 kil. 200
26 septembre		—	2 kil. 700
14 octobre		—	2 kil.
Mort le 12 janvier		—	2 kil. 100
21 juillet avant inoculation		Température	39°6
24 — après —		—	40°3
3 août — —		—	40°3
14 oct. avant l'injection tuberculeuse		—	39°
Lapin *D*: — 21 juillet		Poids	2 kil. 110
16 septembre		—	2 kil. 300
14 octobre		—	2 kil. 715
Sacrifié le 1er mars		—	2 kil. 900
21 juillet avant inoculation		Température	39°
24 — après —		—	40°2
3 août — —		—	40°3
14 octobre avant l'injection tuberculeuse		—	39°5
Lapin *E* témoin. — 18 octobre		Poids	2 kil.
Mort le 28 janvier		—	2 kil. 900
Lapin *F* témoin. — 18 octobre		Poids	2 kil. 850
Mort le 2 février 1904		—	2 kil 370

Autopsie. — Les lapins *A* et *B* sont morts sans présenter de lésions tuberculeuses autres que de petits glanglions lombaires.

Le lapin *C* est mort galeux, très amaigri. Il présentait un foyer induré répondant au point d'inoculation des extraits.

Sur la colonne lombaire, deux ganglions caséeux. Pas de lésions tuberculeuses viscérales.

Le lapin *D* a été sacrifié. Le foie était normal, la rate un peu hypertrophiée. Sur un poumon un petit tubercule au début.

Le témoin *E* présentait 2 gros ganglions du côté de l'inoculation ; pas de lésions tuberculeuses viscérales.

Le témoin *D* avait de ganglions lombaires hypertrophiés ; dans les deux poumons nombreux tubercules.

Résumé.—Les lapins vaccinés paraissent avoir bien supporté le traitement au moins au début; chaque injection donnait lieu à une petite réaction 7 à 8 dixièmes d'élévation de température. Cependant 3 sont morts, peut-être à cause des infections secondaires qu'ils ont pu contracter dans des cages, qui, alors présentaient quelques inconvénients ; ils ne portaient que des lésions tuberculeuses au début. Le quatrième, sacrifié, était à peu près sain. Des deux témoins, au contraire, l'un avait déjà de volumineux ganglions, l'autre avait les poumons envahis par les tubercules.

Au point de vue préventif, l'extrait ganglionnaire de cobaye paraît avoir renforcé la défense du lapin contre l'infection tuberculeuse. Il est vrai, que, la longue survie des animaux et l'intégrité des organes de l'un des témoins, a montré que l'on avait affaire à une tuberculose peu virulente.

B. — Vaccination de cobayes par les extraits ganglionnaires humains. — *Première expérience.* — Un lot de 10 cobayes, reçoit du 2 mars au 8 avril 1904, 7 injections de 1/2 centimètre cube, de l'extrait H. n° 1. Toutes les injections sont faites dans le tissu cellulaire sous-cutané de l'abdomen.

Le poids des cobayes en expérience est compris entre 550 et 790 grammes.

Pendant la vaccination, *tous les animaux ont maigri* ; la perte de poids moyenne a été de 148 grammes ; la perte maximum de 280 grammes, la perte minimum de 20 grammes.

Deux animaux sont morts peu de temps après la cessation du traitement, l'un (n° 83), le 19 avril, très amaigri, sans lésions tuberculeuses, l'autre (n° 86), le 25 avril, avec le foie et les poumons très congestionnés (lésions toxiques), quelques ganglions inguinaux et lombaires déjà tuméfiés.

Le 11 avril, trois jours après la cessation du traitement, on injecte aux vaccinés et à cinq témoins de la rate et poumon d'un cobaye tuberculisé avec des produits de tuberculose pulmonaire humaine (1).

Un traité meurt le 13 mai, un témoin le 15.

Les autres animaux sont sacrifiés le 28 mai. Les *vaccinés ont continué à maigrir*. Le poids s'est encore abaissé en moyenne de 15 grammes (— 30 diminution maximum et + 20 augmentation maximum); les *témoins ont légèrement augmenté*, de 2 grammes en moyenne, (chiffres extrêmes : — 60 et + 70).

Autopsies. — Le cobaye n° 89, mort le 13 mai, ne présentant ni ganglions ni lésions locales ; liquide dans le péritoine, rate volumineuse, foie pâle avec quelques granulations ; poumons : granulations jaunes, foyers de broncho-pneumonie. Cet animal paraît avoir succombé à des lésions toxiques dues à la vaccination.

Le témoin n° 94, mort le 15 mai, présentait de volumineux ganglions au niveau de l'inoculation et dans l'aine du côté

(1) Toutes nos injections de matière tuberculeuse ont été faites sous la peau au niveau de l'aine droite.

opposé ; 2 ganglions lombaires; granulations sur le foie ; à la rate, rares tubercules.

Les animaux sacrifiés le 28 mai présentent :

A) *Vaccinés*

N° 81. — Très petits ganglions inguinaux. Foie, rate et poumons sains.

N° 88. — Petit foyer caséeux au point d'inoculation.
Rate un peu augmentée de volume.
Foie, quelques tubercules.
Poumons sains.

N° 90. — Petits ganglions.
Rate légèrement hypertrophiée.
Foie criblé de granulations.
Poumons paraissant sains.

N° 87. — Ganglions inguinaux et lombaires peu volumineux.
Foie et rate, quelques granulations.
Poumons, nombreux tubercules.

N° 82. — Ganglions inguinaux et lombaires durs et volumineux.
Rate très volumineuses avec nombreuses granulations.
Foie, gras, rouge, criblé de granulations.
Poumons, nombreux tubercules.

N°s 84 et 85. — Présentant des lésions très avancées.
Volumineux abcès caséeux au point d'inoculation.
Gros ganglions caséifiés.
Foie, petit, jaune, criblé de granulations.
Rate infiltrée, très volumineuse.
Poumons, envahis par volumineux tubercules.

B) *Témoins*

Les témoins, nos 91, 92, 93, 95, portaient tous des lésions avancées : volumineux ganglions caséifiés, inguinaux et lombaires, foyer local caséeux ; rate, volumineuse infiltrée; foie, jaune envahi par granulations ; les poumons criblés de tubercules ; le n° 93 présentait en outre des foyers de bronchopneumonie.

Conclusions. — Tous les cobayes ont été *très éprouvés par le traitement* préventif : tous ont diminué; 2, 3 peut-être sont morts avec des lésions uniquement toxiques. L'inoculation tuberculeuse a été faite au moment où les animaux étaient encore dans de mauvaises conditions de nutrition ; ils ont continué à maigrir. Cependant, tandis que tous les témoins présentent uniformément des lésions de tuberculose généralisée, 3 traités ont les poumons sains et la rate et le foie à peine atteints; 2 seulement présentent des lésions aussi avancées que les témoins.

L'extrait ganglionnaire s'est montré toxique, mais a accru d'une façon notable la résistance à l'infection.

Deuxième expérience. — Un lot de 20 cobayes est soumis à la vaccination par les extraits ganglionnaires humains, extrait H, n° 1.

Ce lot est divisé en deux groupes de 10 cobayes. Du 30 mars au 19 avril 1904, le premier groupe, groupe A, reçoit successivement une injection de 1/10me de centimètre cube d'extrait, quatre injections de 1/4 de centimètre cube, deux injections de 1/2 centimètre cube.

Nous avons donc employé des *doses fractionnées et graduellement croissantes*, dans le but d'éviter les effets toxiques observés dans la précédente expérience.

Dans le même temps, le deuxième groupe, groupe B, de 10 animaux, reçoit trois injections de un centimètre cube du même extrait, une injection par semaine ; donc, *injections massives à intervalles éloignés.*

Le poids des cobayes du *groupe A* est compris entre 450 et 860 grammes. Pendant le traitement, *beaucoup d'animaux ont maigri* : 7 ont diminué de poids (— 130 grammes maximum, — 10 grammes minimun), un est resté stationnaire, 2 ont augmenté (+ 10 grammes et + 40 grammes).

La moyenne a été de — 25 grammes.

Le poids des cobayes du *groupe B* et compris entre 420 et 690 grammes. Pendant le traitement, *presque tous les animaux ont augmenté de poids* : 2 seulement ont diminué (— 20 grammes et — 50 grammes), les 8 autres ont augmenté (+ 70 grammes augmentation maximnu + 10 grammes augmentation minimuu). La moyenne a été de + 18 grammes.

Le 21 avril, 2 jours après la cessation du traitement, on inocule les 20 traités et 8 témoins avec 1/2 foie, une rate et 4 ganglions d'un cobaye infecté avec de la tuberculose pulmonaire humaine.

Le 4 mai le groupe A a commencé a augmenter ; tous les animaux ont gagné de poids, + 55 grammes en moyenne. Dans le groupe B un seul animal a diminué de — 10 grammes, tous les autres ont augmenté, + 82 grammes en moyenne. Parmi les témoins un a diminué — 10 grammes, les autres on augmenté + 41 grammes en moyenne.

Tous les animaux sont sacrifiés le 30 mai 1904.

Autopsies

1° *Vaccinés. — groupe A.* — Pour permettre la comparaison nous avons ramené l'ensemble des lésions à 4 types :

1° *Type ; animaux très peu malades :* les ganglions sont petits, le foyer local est peu volumineux, ou guéri. La rate est moyennement infiltrée ; le foie présente quelques granulations séparées par du tissu sain. Les poumons ne sont pas atteints.

Deux animaux, les n°s 201 et 202 répondent à ce type.

2° *Type ; animaux peu malades :* petit foyer local, ganglions moyens ; rate, moyennement volumineuse avec quelques granulations ; foie, présente des granulations sur un tissu à peu près sain ; les poumons portent quelques tubercules avec foyers de congestion.

4 cobayes, les n°s 203, 204, 206, 208 répondent à ce type.

3° *Type ; animaux assez malades :* foyer local caséeux, ganglions volumineux, début de caséification, rate infiltrée avec granulations ; foie, granulations nombreuses, quelques foyers hémorragiques, et dégénérescence graisseuse ; poumons, tubercules assez nombreux.

3 cobayes, les n°s 205, 207, 210 répondent à ce type.

4° *Type ; animaux très malades :* foyer local caséeux, gros ganglions caséeux ; rate, très volumineuse avec de nombreuses granulations ; foie jaune, criblé de tubercules, avec dégénérescence scléro-graisseuse ; poumons envahis par tubercules assez avancés. Un seul cobaye, le n° 209, répond à ce type.

2° *Vaccinés. — Groupe B*

3 cobayes, les n°s 215, 218 et 220 répondent au type 2.

2 cobayes, les n°s 211 et 213 répondent au type 3.

Les 5 autres cobayes, les n°s 212, 214, 216, 217 et 219 sont très malades et répondent au type 4.

3e *Témoins*

1 cobaye, le n° 224 répond au type 1.

5 cobayes, les nos 221, 223, 225, 226 et 227 répondent au type 2.

2 cobayes, les nos 222 et 228 répondent au type 3.

En groupant dans un tableau :

	Type 1 Très peu malades	Type 2 peu malades	Type 3 assez malades	Type 4 très malades	Total
	—	—	—	—	—
Vaccinés groupe *A*	2	4	3	1	10
Vaccinés groupe *B*	0	3	2	5	10
Témoins.	1	5	2	0	8

Conclusions.— En somme *les animaux vaccinés n'ont pas bénéficié du traitement* : pour le groupe B, il a aggravé l'infection ; pour le groupe A, l'effet n'a été ni utile, ni nuisible. Et cependant, le groupe B, si l'on considère le poids des animaux, avait mieux supporté le traitement que le groupe A.

Constatant un effet utile dans la précédente expérience, alors même que les animaux souffraient du traitement, nous avions espéré accentuer l'action préventive et utile en donnant un traitement plus modéré de façon à respecter la nutrition. Il n'en est rien, et, contrairement à nos suppositions, cette dernière expérience nous montre que notre traitement, ainsi appliqué, a été nuisible, comme si nos extrait ganglionnaires, tout en étant capables d'augmenter la résistance à l'infection tuberculeuse, ne procuraient ce résultat qu'à la condition d'influencer fâcheusement la nutrition.

CHAPITRE III

ESSAIS DE SÉROTHÉRAPIE AVEC DU SÉRUM DE CHÈVRES TRAITÉES PAR DES EXTRAITS GANGLIONNAIRES

I. — Traitement des chèvres

Chèvre N° 1. — Nous traitons cette première chèvre avec des *extraits ganglionnaires de cobayes*. Cet animal avait déjà reçu, les années précédentes, des injections de bacilles tuberculeux morts, de cultures de tuberculose filtrées et de tuberculine; puis, après plusieurs mois de repos, avait reçu, de novembre 1901 à avril 1902, 20 injections d'extrait ganglionnaire en vue des essais antérieurs de M. le professeur Rodet.

Quand nous commençons l'immunisation, le 8 mai 1903, la chèvre était au repos depuis plus d'un an, et paraissait saine. Elle présentait seulement quelques petites indurations au niveau des anciennes inoculations d'extraits ganglionnaires.

Son poids était de 50 kilos. La température 38 8 le matin, 39° le soir.

Nous commençons nos injections d'extrait le 8 mai 1903. Pour cette série d'inoculations, nous employons notre extrait C n° 1 non filtré. Nous faisons des injections sous-cutanées au niveau de la région lombaire.

Du 8 mai au 10 juin, l'animal reçoit 7 injections de 5 centimètres cubes, puis les 15, 16 et 17 juin chaque jour une injection de 10 centimètres cubes. Pendant la série des inoculations

la température de l'animal oscille régulièrement entre 38°5 et 39°.

Après deux inoculations successives, le 15 et 16 juin, de 10 centimètres cubes d'extrait, la température monte à 41°2 et l'animal ne mange pas. Malgré une nouvelle inoculation de 10 centimètres cubes, faite le lendemain, la température redescend à 39° et l'animal revient à son état normal. Poids, 49 kilos.

Le 26 juin on retire par ponction de la jugulaire 10 centimètres cubes de sang en vue de déterminer son pouvoir agglutinant.

Le 4 juillét (Poids 50 kilogs. Temp : 38°8), nous saignons la chèvre par ponction aseptique de la jugulaire. On recueille dans un récipient stérilisé 350 centimètre cubes de sang, qui donne, après décantation, 170 centimètres cubes de sérum que l'on repartit le 4 juillet en petits flacons stérilisés de 10 centimètres cubes.

Nous reprenons le traitement de la chèvre le 14 novembre 1903. Jusqu'au 7 décembre, elle reçoit 5 injections de 5 centimètres cubes d'extrait C n° 3 filtré ; puis, les 11, 17, 21 et 28 décembre, une injection de 10 centimètres cubes du même extrait.

Nouvelle saignée, le 6 janvier 1904. On retire 500 centimètres cubes de sang qui donnent 260 centimètres cubes de sérum.

Chèvre N° 2. — C'est une chèvre neuve, âgée de trois ans, pesant 43 kilos. On la traite avec l'*extrait ganglionnaire humain.* Les injections sont faites toujours sous la peau, dans la région lombaire.

On commence le traitement le 25 janvier 1904. L'animal reçoit de l'extrait H n° 1.

Du 25 janvier au 3 février .	3 injections	de	5 cc.
Du 8 février au 26 février .	6 —	—	10 cc.
Du 5 mars au 15 mars. . .	3 —	—	15 cc.

La chèvre a parfaitement supporté le traitement. Avant toute inoculation, sa température était de 39° à 39°,2. Après la première inoculation, elle a 39°,3 et 39°,4. Après la septième, 39°,6 et 39°,4. A la fin du traitement, la température est de 38°,9. Le poids, 43 kilos, n'a pas changé.

Le 26 mars 1904, on fait une première saignée de 600 centimètres cubes de sang. Le sérum paraît trouble ; cependant, un ensemencement sur agar et en bouillon le montre stérile. Par prudence néanmoins, nouvelle saignée le 30 mars. On retire 600 centimètres cubes de sang, qui donne 350 centimètres cubes de sérum, réparti en petits flacons de 10 centimètres cubes.

II. — Propriétés des sérums

Agglutination. — Les sérums de nos chèvres sont doués d'un pouvoir agglutinatif intense à l'égard des cultures de tuberculose homogène. Ils ont été éprouvés, à ce point de vue, par M. Lagriffoul.

Le sérum de la chèvre n° 1, obtenu par la prise de sang du 12 novembre 1903, agglutine très énergiquement au 10e et au 150e. Au 300e il donne encore une très belle agglutination qui se manifeste même au 500e.

Ce sérum, après dessiccation, est redissous dans l'eau stérilisée et éprouvé au point de vue agglutination. Le 8 janvier 1904, il donne encore nettement une agglutination positive au 500e égale à celle qu'il présentait avant dessiccation 6 mois suivant.

On pourra faire remarquer que cette chèvre avait déjà reçu antérieurement des bacilles et des produits de culture de tuberculose. Nous affirmons cependant que la propriété agglutinative de ce sérum doit être attribuée au traitement par les émulsions ganglionnaires. En effet, c'est après plus d'un an de suspension de traitement, que la chèvre a été soumise aux extraits ganglionnaires, et le pouvoir agglutinatif du nouveau sérum ainsi obtenu, loin d'avoir baissé, était plus élevé que celui du premier.

Quant à la chèvre n° 2, elle n'a jamais reçu d'autre traitement que les extraits ganglionnaires. Le sérum de la saignée du 30 mars 1904 donne une très belle agglutination au 10me, une agglutination nette au 40me, une agglutination légère, mais certaine, au 300me.

Pour cette chèvre n° 2, c'est donc bien le traitement qui a donné à son sérum cette propriété agglutinative. L'extrait ganglionnaire contient donc des substances éminemment agglutininogènes.

Les ganglions, tout en étant très peu toxiques, contiennent donc des substances spécifiques d'origine bacillaire ; ce qui justifie les tentatives que nous faisons pour les utiliser comme éléments immunisants.

Toxicité du sérum. — Nous cherchons la toxicité comparée de nos deux sérums de chèvre pour le cobaye.

A. — Nous injectons, du 24 au 29 mai 1904, 5 cc. par jour de sérum de la chèvre n° 1 à un cobaye et de sérum de la chèvre n° 2 à un autre cobaye.

Poids	Cobaye n° 40 Sérum chèvre n° 1	Cobaye n° 41 Sérum chèvre n° 2
—	—	—
24 mai	480 gr.	400 gr.
31 —	470	415
2 juin	475	415

B. — Nous injectons à 2 cobayes 8 cc. de sérum n° 1 et de sérum n° 2, les 25 et 27 mai.

Poids		Cobaye n° 42 Sérum chèvre n° 1	Cobaye n° 43 Sérum chèvre n° 2
25 mai		330	330
31 —		330	340
2 juin		335	345
Températures :			
25 mai	avant inject.	37°4	37°9
	2 h. après	38°1	37°5
26 —		38°5	38°2
27 —	2 h. ap. inject.	39°	38°2
28 —		38°4	38°

C. — Injection à 2 cobayes de 12 cc., en une fois, de chacun des 2 sérums, le 31 mai.

Poids		Cobaye n° 44 12 cc. sérum chèvre n° 1	Cobaye n° 45 12 cc. sérum chèvre n° 2
31 mai		450	430
2 juin		455	445
Températures :			
31 mai	avant inject.	37°7	38°3
	2 h. après	37°5	38°5
1er juin		37°9	38°6
2 —		37°9	38°

De l'examen de ces tableaux, il ressort que nos sérums ne sont pas toxiques. Le sérum de la chèvre n° 2 n'exerce absolument aucun effet : le sérum de la chèvre n° 1, injecté à fortes doses au cobaye, a, tout au plus, déterminé quelques légères élévations de température et une diminution de poids très minime dans une expérience.

Propriétés précipitantes des sérums. — Nous avons recherché d'abord si le sérum de nos chèvres était précipitant pour les extraits ganglionnaires.

A. — *Précipitation des extraits de ganglions tuberculeux.* — Nous avons employé le sérum de la chèvre n° 1, saignée du 4 juillet 1903. Nous mettons en présence dans 4 tubes à essai ce sérum avec de l'extrait ganglionnaire, extrait C n° 3.

Tube n° 1 : 20 gouttes extrait ; 20 gouttes sérum.
Tube n° 2 : 20 gouttes extrait ; 10 gouttes sérum.
Tube n° 3 : 20 gouttes extrait ; 5 gouttes sérum.
Tube n° 4, témoin : 40 gouttes extrait.

Dans chacun de ces tubes, on ramène à 40 gouttes par de l'eau stérilisée.

On observe, au bout de vingt-quatre heures, un précipité très net dans tous les tubes, sauf dans le tube n° 4 (tube témoin). Le précipité le plus abondant est dans les tubes renfermant 20 et 10 gouttes de sérum, et dans chacun de ces tubes le précipité est sensiblement égal. Il existe, mais moins abondant dans le tube n° 3.

Le précipité augmente les jours suivants, et atteint son maximum le 3me jour.

Comme contre-épreuve nous faisons la même expérience avec le sérum d'un mouton immunisé contre l'infection Éberthienne. Même quantité de sérum et même quantité d'extrait sont mis en présence.

Au bout de trois jours, dans les tubes 1 et 2 (20 gouttes de sérum et 20 et 10 gouttes d'extrait), on observe un très léger sédiment qui ne ressemble en aucune façon à l'abondant pré-

cipité de l'expérience précédente ; le tube n° 3 (5 gouttes de sérum) ne présente pas de sédiment.

Avec du sérum humain (sérum de typhoïsant) dans les tubes renfermant 20 et 10 gouttes de sérum, sédiment à peine perceptible.

Le sérum de notre chèvre précipite donc l'extrait ganglionnaire avec lequel l'animal a été immunisé. Cette précipitation est spécifique ; l'extrait n'est pas précipité par les autres sérums.

Nous avons cherché à voir alors si les substances précipitées sont des substances ganglionnaires ou des substances bacillaires. Pour cela, nous avons essayé de précipiter par le sérum, d'une part des cultures de tuberculose filtrées, d'autre part, des extraits de ganglions normaux de cobaye.

B. — *Précipitation des cultures de tuberculose filtrées.* — Nous nous servons d'une culture de tuberculose homogène du 4 décembre 1903. Nous la filtrons sur bougie Chamberland le 29 décembre.

Nous mettons en présence la culture filtrée et le même sérum que précédemment.

Tube n° 1 : 20 gouttes culture ; 20 gouttes sérum.
Tube n° 2 : 20 gouttes culture ; 10 gouttes sérum.
Tube n° 3 : 20 gouttes culture ; 5 gouttes sérum.
Tube n° 4 (Témoin) : 40 gouttes culture.
On ramène à 40 gouttes avec de l'eau stérilisée.

Après quatre jours on constate un très léger sédiment dans les tubes 1 et 2. Dans le tube 3, léger précipité floconneux ; rien dans le tube témoin. Le cinquième jour on met le tube à l'étuve. Dans le tube 3, le précipité s'est accentué et est devenu très net. Au bout de quinze jours, le précipité

s'est considérablement accru ; il est notable dans tous les tubes et à maximum dans le tube n° 1.

Le sérum de notre chèvre est donc précipitant pour les cultures filtrées de tuberculose homogène, propriété à rapprocher de la propriété agglutinative.

C. — *Précipitation des extraits de ganglions normaux de cobaye.* — On sacrifie un cobaye sain qui donne en poids 0 gr. 20 centig. de ganglions, que l'on broie et émulsionne dans 10 centimètres cubes d'eau stérilisée. Dix jours après on filtre.

Comme dans les expériences précédentes, on met en présence cet extrait avec du sérum de la chèvre n° 1 dans 4 tubes.

Tube n° 1 : 20 gouttes extrait ; 20 gouttes sérum.
Tube n° 2 : 20 gouttes extrait ; 10 gouttes sérum.
Tube n° 3 : 20 gouttes extrait ; 5 gouttes sérum.
Tube n° 4 (Témoin) : 40 gouttes extrait.

On ramène à 40 gouttes avec de l'eau stérilisée.

Dans le tube n° 1, très léger sédiment.
Dans le tube n° 2, précipité notable.
Dans le tube n° 3, précipité moins abondant.

Donc le sérum de chèvre immunisée précipite l'extrait de ganglions de cobayes normaux ; mais ce précipité est nettement moins abondant qu'avec les extraits de ganglions tuberculeux.

Conclusions. — Il résulte de ces essais comparatifs que la précipitation obtenue pour les ganglions tuberculeux est due en partie à la substance ganglionnaire, en partie aux produits solubles bacillaires.

En résumé notre sérum est *agglutinant pour les bacilles*

de Koch, précipitant pour certains produits solubles de ces bacilles et *précipitant pour la substance ganglionnaire.* Il est donc doué de propriétés spécifiques multiples, qui permettent d'affirmer que la chèvre, traitée par les extraits de ganglions tuberculeux, a été doublement impressionnée par la substance ganglionnaire et par les produits bacillaires.

Notre sérum est donc à la fois certainement *antibacillaire* et *antiganglionnaire*.

III. — Traitement de lapins tuberculeux par le sérum

A. — Première expérience. — Le 10 juin 1903, 8 lapins sont infectés avec deux centimètres cubes d'une émulsion de rate et de ganglions tuberculeux (1).

Le 11 juillet on commence à traiter 4 lapins, les 4 autres restent comme témoins.

Les traités reçoivent le sérum en injections sous-cutanées au niveau de l'abdomen : du 11 juillet au 5 octobre 1903, 13 injections de 1 centimètre cube de sérum ; du 12 octobre au 18 novembre, 4 injections de 2 centimètres cubes de sérum.

Le sérum employé est le sérum de la chèvre n° 1, saignée du 4 juillet 1903.

Le poids moyen des animaux traités était de 2 kil. 320; celui des animaux témoins de 2 kil. 360.

Dans l'ensemble, au moment de leur mort, les traités avaient augmenté de 360 grammes, les témoins de 220 gr.

Deux lapins témoins meurent le 30 juillet, un troisième le 24 août, le quatrième le 20 octobre.

Les quatre lapins traités ont survécu et sont sacrifiés le 5 décembre 1903.

(1) Nous rappelons que tous nos animaux ont été infectés par injection sous-cutanée au niveau de l'aine droite.

Autopsie. — *Témoins.* — Lapin *E*. Mort le 30 juillet. Organes congestionnés ; rate, grosse, infectieuse ; petits tubercules aux poumons.

Lapin *F*. Mort le 30 juillet. Il succombe à une perforation probablement accidentelle de la vessie. Quelques petites granulations sur le foie. Les poumons sont sains.

Lapin *G*. Mort le 24 août. Sur le foie et la rate quelques fines granulations. Aux poumons pas de tubercules apparents, mais foyers de broncho-pneumonie, surtout aux lobes inférieurs.

Lapin *H*. Mort le 20 octobre. Un ganglions caséeux au niveau de la paroi abdominale. Foie graisseux, lobules pâles et jaunes lui donnant un aspect granuleux, un infarctus. Poumons : à droite, adhérences pleurales très marquées, quelques tubercules et granulations avec lésions de broncho-pneumonie ; à gauche, lésions analogues, mais moins avancées. Un cobaye, inoculé avec le poumon de ce lapin, meurt tuberculeux 3 mois 1/2 après l'inoculation.

Traités. — Sacrifiés le 6 décembre 1903. Sous la peau du ventre où étaient faites les injections de sérum aucune trace de lésion locale. Tous sont en bon état d'embompoint.

Lapin *A*. — Très petit foyer caséeux au point d'inoculation.
Rate normale.
Foie normal, surface lisse.
Poumons sains.

Lapin *B*. — Foyer caséeux assez volumineux au point d'inoculation.
Rate, volume normal, un peu pâle.
Foie, lisse, consistance normale, un peu pâle, zones de congestion ayec quelques marbrures ecchymotiques.
Poumons sains.

Lapin *C.* — Enorme foyer caséeux au point d'inoculation.
Rate, de volume normal, mais congestionnée.
Foie, surface lisse, lobules un peu plus dessinés que normalement, consistance et couleur normales.
Poumons sains.

Lapin *D.* — Petit foyer caséeux au point d'inoculation.
Rate notablement tuméfiée; quelques irrégularités de surface, mabrures, petites taches blanches simulant des granulations, dues à des épaississements de la séreuse.
Foie normal.
Poumons sains.

Résumé. — Deux témoins ont succombé rapidement à des infections secondaires et des lésions tuberculeuses douteuses. Les deux autres étaient tuberculeux, le dernier surtout dont les deux poumons étaient pris ; leur inoculation au cobaye a été positive.

Les traités ont survécu longtemps aux témoins et n'ont présenté, comme lésions tuberculeuses, que des lésions tuberculeuses locales. Tous avaient les poumons indemnes.

Cette expérience semble indiquer *une influence favorable du sérum.*

B. — Deuxième expérience. — Le 20 février 1904, 12 lapins sont infectés avec une émulsion de rate et de foie de cobaye tuberculeux (tuberculose humaine).

Groupe 1. — 4 lapins sont *traités précocément* à partir du 26 février, c'est-à-dire six jours après l'infection. Ils reçoivent ainsi jusqu'au 2 avril 8 injections de 1/2 centimètre cube de sérum chèvre n° 1, saignée du 6 janvier 1904.

Groupe 2. — 4 autres lapins sont *traités tardivement* à partir du 28 mars, quarante jours après l'infection. Jusqu'au

6 mai, ils reçoivent 8 injections de 1/2 centimère cube du même sérum.

Groupe 3. — 4 lapins restent comme témoins.

Le poids moyen est :

Groupe 1 : 2 kil. 100
Groupe 2 : 2 kil. 160
Groupe 3 : 2 kil. 010

Les variations moyennes du poids ont été :

	28 mars	1er mai	mort
	—	—	—
Groupe 1	+ 137,5	+ 255	+ 630
Groupe 2	+ 492,5	+ 480	+ 305
Groupe 3	+ 255	+ 440	+ 516

Le lapin n° 13 témoin est mort le 2 avril. Les traités nos 8, 1 et 6 sont morts les 12 avril, 3 et 4 mai. Les autres ont été sacrifiés le 26 mai.

Traités. — Groupe 1.

Autopsies. — Lapin n° 1, mort le 3 mai. Localement, plaque de très fines granulations jaunes confluentes, un peu de matière caséeuse. Rate normale. Foie congestionné, lobules très dessinés. Poumons : nombreux tubercules répartis également dans tous les lobes, du volume d'une petite lentille, durs et jaunes. Sous les téguments du côté gauche du thorax dans le voisinage de l'aisselle un petit foyer purulent et, dans la direction de l'aisselle, plusieurs ganglions volumineux caséeux.

Lapin n° 2, sacrifié. Très volumineux foyer de granulations au point d'inoculation. Rate tuméfiée. Poumons, envahis par de nombreux tubercules, quelques-uns caséeux. Liquide dans les plèvres.

Lapin n° 3 — Rate et foie sains. Foyer de granulations au point d'inoculation. Quelques tubercules aux poumons.

Lapin n° 4.— Gros foyer caséeux intramusculaire au point d'inoculation. Rate tuméfiée. Poumons: gros tubercules, quelques-uns caséeux.

Groupe 2. — Lapin n° 5, mort le 12 avril. Etait paralysé du train postérieur. Granulations et foyer caséeux au point d'inoculation. Foie friable. Pas de lésions tuberculeuses apparentes aux organes.

Lapin n° 6.— Localement petit foyer de granulations. Très rares tubercules aux poumons.

Lapin n° 8. — Comme le n° 3.

Lapin n° 9, mort le 4 mai.— Point d'inoculation granuleux. Foie : granulations disséminées, un tubercule caséifié. Poumons : granulations tuberculeuses confluentes, forme pneumonique.

Groupe 3. — Témoins.

Lapin n° 10, comme n° 4.

Lapin n° 11, comme n° 3.

Lapin n° 12, comme n° 6.

Lapin n° 13, mort le 13 avril. Au point d'inoculation, infiltration ramollie, gros ganglions mésentériques ; liquide dans le péritoine. Foie et rate tuméfiés. Poumons: quelques tubercules et foyers de broncho-pneumonie.

En groupant, suivant le degré de l'infection nous avons :

	Type 1 Peu malades	Type 2 Moyen. malades	Type 3 Très malades	Total
Traités groupe 1	0	1	3	4
« groupe 2	2	1	1	4
Témoins groupe 3	1	2	1	4

Contrairement à l'expérience précédente les animaux de cette expérience n'ont aucunement bénéficié du traitement. L'infection a été plutôt accrue dans le groupe 1.

C. — Troisième expérience.— Le 30 mars 1904, 12 lapins sont inoculés avec une émulsion de foie et rate de cobayes tuberculeux (tuberculose humaine).

Groupe I. — 4 lapins sont *traités précocement.* Depuis le 1er avril (2 jours après l'infection) jusqu'au 29 avril ils reçoivent d'abord 2 injections de 1/2 centimètre cube, puis 3 injections de 1 centimètre cube. On emploie le sérum de la chèvre nº 1, saignée du 6 janvier 1904.

Groupe 2. — 4 lapins sont *traités tardivement* et par *doses décroissantes* de sérum, du 25 avril (26 jours après l'infection) au 18 mai. Ils reçoivent 2 injections de 1 cc., 2 de 1/2, cc. et 2 de 1/4 de cc.

Groupe 3. — 4 lapins restent comme témoins. L'un d'eux est mort peu de jours après, accidentellement.

Le poids moyen est :

Groupe 1. — 2,160 gr.
Groupe 2. — 1,830 —
Groupe 3. — 1.970.—

Les variations moyennes de poids ont été :

	3 mai	Mort
Groupe 1	+ 6,6	+ 153
Groupe 2	— 100	— 70
Groupe 3	— 83,3	+ 66

Deux traités sont morts, l'un le 3 mai, l'autre le 14 mai. Les autres ont été sacrifiés le 28 mai.

Autopsies — Les 2 lapins (nos 22 et 29), morts précocement ont succombé à des infections secondaires. L'un, portait un énorme abcès qui avait décollé toute la paroi abdominale et dont le début avait paru se faire au niveau d'une injection de sérum ; le foie, la rate et le poumon ne présentaient pas de lésions ; l'autre avait une rate volumineuse, infectieuse ; pas trace de tuberculose, sauf un semis de granulations au point d'inoculation.

Tous les animaux sacrifiés traités et témoins présentaient des lésions tuberculeuses très peu avancés chez tous, au point d'inoculation un petit semis de granulations ; tous les foies et rates étaient sains.

Dans le groupe 1, le lapin n° 21 à quelques gros tubercules aux poumons ; le n° 23 n'a pas de lésions pulmonaire ; le 24 a les poumons très congestionnés. Dans le groupe 2, le 25 et le 26 ont les poumons sains, le 28 présente quelques granulations jeunes. Dans le groupe 3, les 3 témoins ont quelques tubercules aux poumons. Le n° 31 (femelle grosse) a, de tout le lot, les lésions pulmonaires les plus avancées : liquide dans la plèvre, 7 ou 8 tubercules avancés, l'un caséeux.

En groupant d'après la présence ou l'absence des lésions tuberculeuses au poumon. Nous avons :

	Type 1 pas de tub. pulmon.	Type 2 tub. pulmon.	Total
Groupe 1	3	1	4
Groupe 2	3	1	4
Témoins 3	0	3	3

Dans cette expérience le traitement a paru exercer une influence fovorable : la généralisation tuberculeuse a été retardée.

IV. — Traitement de cobayes tuberculeux par le sérum

A. — 1° *Expérience.* — Le 8 mars 1904, 15 cobayes sont tuberculisés par inoculation d'une émulsion de foie d'un cobaye

tuberculeux (cobaye mort avec généralisation tuberculeuse, un mois après une injection intrapéritonéale de crachats tuberculeux riches en bacilles).

Le 1er avril on commence à traiter 10 de ces cobayes par le sérum de la chèvre n° 2, saignée du 30 mars. Les injections de sérum sont toujours faites sur la peau du ventre. Du 1er au 29 avril on fait 9 injections de 1/4 de centimètre cube de sérum.

Le poids moyen des traités est de 580 grammes, celui des 5 témoins de 620 grammes.

A la fin du traitement les *traités ont augmenté* en moyenne de 48 grammes 8 (augmentation maximun: 120 grammes, augmentation minimun 20 ; un seul a diminué de 80 grammes); les *témoins ont diminué* de 5 grammes.

Au moment de la mort l'augmentation est de 92 grammes pour les traités, 55 grammes pour les témoins.

Un témoin meurt le 28 avril, un traité le 29 avril. Les autres animaux sont sacrifiés le 25 mai.

Autopsies.

Traités

N° 101 — Foyer local guéri.
Gros ganglion inguinal.
Foie jaune, criblé de granulations.
Poumons sains.

N° 102. — Foyer local caséeux.
Gros ganglions caséeux.
Rate volumineuse, granuleuse, foyers hémorragiques.
Foie volumineux, compléte dégénérescence granulo-graisseuse.
Poumons : quelques tubercules.

N° 103. — Volumineux foyer et escarre au point inoculé.
Ganglions petits.
Foie criblé de granulations.
Rate volumineuse.
Poumons : tubercules rares.

N° 104. — Foyer local guéri.
Ganglions inguinaux caséeux, petits ganglions lombaires.
Foie, semé de granulations.
Rate peu volumineuse, quelques granulations.
Poumons congestionnés, sans tubercules.

N° 106. — Foyer local, masse caséeuse et volumineuse escarre.
Gros ganglions.
Rate infiltrée.
Foie criblé de granulations ; a l'extrémité du lobe droit, masse caséeuse ramollie, du volume d'une noisette.
Poumons : quelques tubercules aux bases.

N° 107. — Volumineuse masse dure à partie caséifiée au point d'inoculation.
Adénopathie caséeuse inguinale et lombaire.
Foie : dégénérescence graisseuse, pas de tubercules.
Rate infiltrée.
Poumons criblés de tubercules ramollis.

N° 108. — Traînée caséeuse au point d'inoculation.
Foie et rate : quelques tubercules.
Poumons : fines granulations disséminées.

N° 109. — Foyer local guéri.
Ganglions petits.
Rate peu volumineuse.
Foie : quelques granulations.
Poumons sains.

N° 110. — Foyer local caséeux.
Foie : nombreuses granulations jaunes.
Rate, assez volumineuse.
Poumons : tubercules aux bases.

N° 111. — Foyer local : granulations et transformation caséeuse.
Gros ganglions caséeux.
Foie jaune, scléreux, criblé de granulations dures.
Grosse rate.
Poumons, envahis par la tuberculisation.

Témoins

N° 112. — Foyer local caséeux, infiltration hématique.
Volumineux ganglions caséeux.
Rate infiltrée énorme (10 gr. 75).
Foie marbré, îlots de sclérose, suffusions hémorragiques, nombreuses granulations.
Poumons petits, tubercules disséminés.

N° 113. — Volumineux foyer local ramolli, du volume d'une grosse noix, dans l'aine droite, infiltration granuleuse des deux aines.
Gros ganglions caséeux.
Rate très volumineuse.
Foie : nombreuses granulations.
Poumons : envahis par tubercules caséeux.

N° 114. — Volumineuse infiltration des deux aines, caséeuse dans l'aine droite.
Foie jaune, scléreux, criblé de granulations.
Rate très infiltrée (7 à 8 fois volume normal).
Poumons : complètement envahis par tubercules, la plupart caséifiés.

N° 115. — Semis de granulations au point inoculé.
Ganglions caséeux.
Foie rouge granuleux.
Rate : quelques tubercules.
Poumons congestionnés, semés de granulations fines aux bases.

N° 116. — Gros ganglions caséeux.
Foie et rate criblés de granulations.
Poumons envahis par tubercules en partie caséeux.

En ramenant ces lésions à trois types, du type 1, le moins malade, au type 3, le plus malade, nous avons :

	Type 1 Peu malades	Type 2 Moyen. malades	Type 3 Très malades	Total
	—	—	—	—
Traités. .	2	5	3	10
Témoins .	0	1	4	5

D'après ce tableau, chez les traités, les lésions ont été en moyenne moins avancées que chez les témoins.

B. — *Deuxième expérience* — Le 30 mars 1904, 28 cobayes sont tuberculisés avec une émulsion de rate, foie et ganglions tuberculeux de cobayes (Tuberculose de même origine que pour l'expérience précédente).

On divise ce lot en trois groupes, deux groupes pour être traités, un groupe témoin.

Groupe 1. — 10 cobayes sont traités le 6 avril (7 jours

après l'infection) avec le sérum de la chèvre n° 2, saignée du 1er avril. Ils sont traités par *petites doses souvent répétées* ; du 6 avril 1904 au 9 mai ils reçoivent 12 injections de 1/10 de centimètre cube de sérum.

Groupe 2. — 10 cobayes sont traités le même jour par *doses massives de sérum à intervalles plus éloignés.* Du 6 avril au 9 mai, ils reçoivent 5 injections de 1 centimètre cube de sérum.

Groupe 3. — 8 cobayes témoins.

Les poids moyens sont :

Groupe 1 : 340 grammes
Groupe 2 : 435 grammes
Groupe 3 : 425 grammes

La moyenne de variation de poids est :

	30 avril	mort
Groupe 1	+ 41,1	+ 22
Groupe 2	+ 73,3	+ 25
Groupe 3	+ 51,2	+ 17

Un témoin, le n° 149, est mort le 12 avril, un traité le n° 121 est mort le 25 avril.

Les autres animaux ont été sacrifiés le 29 mai 1904.

Autopsies

Groupe 1

N° 121. — Foyer local caséeux.
Gros ganglions.
Rate très infiltrée.
Foie très atteint, tubercules disséminés, dégénérescence graisseuse, foyers hémorragiques.
Poumons très congestionnés.

N° 123. — Foyer local presque guéri.
Ganglions peu volumineux en partie caséeux.
Rate assez volumineuse, nombreuses granulations.
Foie, assez nombreux groupes de granulations, entre lesquelles le tissu est infiltré.
Poumons, assez nombreuses granulations.

N° 125. — Petit foyer local.
Ganglions moyens.
Rate infiltrée.
Foie, nombreuses granulations.
Poumons, quelques tubercules.

N° 127. — Foyer local caséeux.
Ganglions moyens crus.
Rate volumineuse, criblée de granulations.
Foie, nombreuses petites granulations.
Poumons, très pris, nombreux tubercules à à divers stades.

N° 129. — Foyer caséeux presque guéri.
Ganglions moyens.
Rate, peu tuméfiée.
Foie, très peu pris : petites granulations au début entre lesquelles tissu hépatique sain.
Poumons : granulations peu nombreuses, avec zones inflammatoires.

N° 131. — Foyer local caséeux.
Ganglions peu avancés, crus.
Rate peu tuméfiée, granulations.
Foie, id. 129.
Poumons, id. 129.

N° 133. — Lésion locale guérie.
Ganglions peu volumineux.
Rate, presque pas tuméfiée, rares granulations.
Foie normal, sauf un tubercule comme une lentille.
Poumons, quelques rares granulations, léger état inflammatoire.

N° 135. — Petit foyer local caséeux.
Ganglions peu volumineux.
Rate, aspect presque normal.
Foie normal, sauf petit kyste comme un pois à contenu séro-purulent.
Poumons, très peu atteints, zone inflammatoire dans laquelle on ne distingue pas de tubercules.

N° 140. — Petit foyer caséeux.
Ganglions petits.
Rate, tuméfiée, infiltrée.
Foie, très malade : très pâle, infiltré de très nombreuses granulations.
Poumons, très pâles, petites granulations au début, rares tubercules entre lesquels tissu sain.

N° 147. — Comme n° 123.

Groupe 2

N° 122. — Foyer local caséeux.
Ganglions moyens.
Rate à peine tuméfiée, quelques granulations.
Foie, petites granulations disséminées entre lesquelles le tissu est en apparence sain.
Poumons, quelques granulations au début.

N° 124. — Foyer caséeux.
Petits ganglions.
Rate, à peu près saine.
Foie, id. 122.
Poumons, très rares granulations.

N° 126. — Foyer local guéri.
Pas de ganglions.
Rate petite, un tubercule.
Foie, id. 122.
Poumons, id. 122.

N° 128. — Caséification locale très avancée.
Ganglions gros et caséeux.
Rate, moyennement tuméfiée, tuberculose infiltrée.
Foie, criblé de granulations.
Poumons, assez nombreuses granulations et pneumonie.

N° 130. — Foyer local caséeux.
Ganglions peu volumineux, crus.
Rate peu tuméfiée sans tubercules apparents.
Foie, id. 122.
Poumons, assez nombreuses granulations très jeunes.

N° 132. — Foyer local caséeux.
Ganglions volumineux, crus.
Rate, assez tuméfiée, quelques granulations.
Foie, assez nombreuses granulations avec zones scléro-graisseuses et zones congestives.
Poumons : assez nombreuses granulations.

N° 134. — Petit foyer local caséeux.
Ganglions, moyens, peu avancés.
Rate, un peu tuméfiée, assez nombreuses granulations.
Foie et poumon, peu malades, id. 122.

N° 136. — Fistule guérie.
Ganglions, moyennement pris.
Rate, un peu tuméfiée, sans tubercules.
Foie, id. 122.
Poumons, granulations un peu plus nombreuses.

N° 139. — Foyer local guéri.
Ganglions caséeux.
Rate, volumineuse, assez nombreux tubercules.
Foie et poumons, id. 122.

N° 141, — Petit foyer local caséeux.
Ganglions moyens.
Rate tuméfiée, tuberculose infiltrée.
Foie, criblé de granulations confluentes.
Poumons, nombreux tubercules assez avancés.

Groupe 3 témoins,

N° 142. — Foyer local caséeux.
Ganglions peu volumineux.
Rate, grosse, pâle, infiltration diffuse.
Foie et poumons, id. 141.

N° 143. — Foyer local caséeux.
Ganglions en partie caséeux.
Rate, un peu tuméfiée, tuberculose infiltrée,

Foie, très malade, tuberculose miliaire confluente.

Poumons, très malades, nombreux tubercules confluents à certains points avec pneumonie.

N° 144. — Volumineux foyer caséeux.

Gros ganglions caséeux.

Rate, infiltrée, nombreuses granulations.

Foie, granulations peu nombreuses, entre lesquelles zones, qui paraissent infiltrées par un processus tuberculeux diffus.

Poumons, granulations peu nombreuses, zones de pneumonie.

N° 145. — Petit foyer local caséeux.

Petits ganglions peu avancés.

Rate, volumineuse, gros tubercules.

Foie, nombreux groupes de granulations, séparées par du tissu à peu près sain.

N° 146. — Foyer local guéri.

Ganglions peu volumineux.

Rate grosse, très nombreuses granulations.

Foie, très congestionné avec quelques zones pâles, infiltration tuberculeuse, et quelques foyers de tubercules confluents.

Poumons, très nombreuses granulations entourées par des foyers de broncho-pneumonie.

N° 148. — Foyer local caséeux.

Ganglions inguinaux et lombaires, en état de caséification avancée.

Rate, volumineuse, tuberculose infiltrée.

Foie, très malade, criblé de granulations jaunes.

Poumons, nombreux tubercules à différents stades, avec foyers de pneumonie.

N° 150. — Foyer local caséeux.

Gros ganglions caséeux.

Rate, un peu tuméfiée, tuberculose infiltrée.

Foie, nombreux groupes de granulations, zones de dégénérescence graisseuse, gros kyste contenant du caséum et un liquide graisseux.

Poumons, granulations disséminées.

En ramenant comme précédemment les lésions à 3 types :

	Type 1 peu malades	Type 2 moyen. malades	Type 3 très malades	Total
	—	—	—	
Groupe 1	4	4	2	10
Groupe 2	6	2	2	10
Témoins 3	0	5	3	8

Ici encore les traités ont présentés des lésions moins avancées, en moyenne, que les témoins.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

1° *Extraits.* — Les extraits de ganglions tuberculeux, que nous avons préparés, sont dénués ou à peu près de toxicité ; cependant, donnés à certaines doses et à certains intervalles, ils troublent assez profondément la nutrition. La nutrition est plus altérée, sous l'influence des doses petites et rapprochées, qu'avec des doses fortes et espacées (Sur le cobaye, expériences n° 1, et n° 2, groupe A).

Nous ne sommes pas parvenu, par le traitement préventif avec ces extraits ganglionnaires, à déterminer chez le lapin et chez le cobaye une véritable immunité à l'égard de la tuberculose expérimentale. Cependant les résultats, obtenus en administrant aux lapins des extraits de ganglions de cobayes et aux cobayes des extraits de ganglions humains, n'ont pas été nuls. Ils ont été sensiblement meilleurs que les résultats de M. Rodet, qui employait pour traiter des cobayes des extraits de ganglions de la même espèce.

Nos trois expériences (une sur le lapin et deux sur le cobaye) ne sont malheureusement pas concordantes. Sur le lapin, l'effet préventif a été certain ; les traités ont longuement survécu aux témoins. Mais, dans cette 1re expérience, le lot des témoins a été accidentellement réduit à deux. D'autre part, il parait vraisemblable, que les résultats relativement favorables ont été dus à ce que la tuberculose inoculée était peu virulente. Des deux

expériences sur le cobaye, la première a donné des résultats nettement favorables : les animaux traités ont présenté une tuberculose à extension moins rapide que chez les témoins ; dans la deuxième expérience l'effet a été nul pour un lot, aggravant pour l'autre.

Nos extraits de ganglions tuberculeux, administrés préventivement, se sont donc montrés capables d'impressionner de façons opposées l'infection tuberculeuse ultérieure. Nous avions espéré accentuer l'effet immunisant, en réduisant l'effet fâcheux à l'égard de la nutrition, et, au contraire, l'action immunisante n'a été observée ici qu'en coïncidence avec une nutrition très troublée.

Nous pensons que l'immunité, donnée aux animaux traités, est de l'ordre de l'immunité active : nos extraits ganglionnaires influencent l'organisme non par des anticorps antituberculeux, mais par des substances bacillaires.

S'il en est ainsi, on conçoit que les effets utiles, ou au contraire fâcheux, soient obtenus suivant la façon dont on dose et dont on gradue l'administration de ces subtances, l'effet immunisant exigeant, pour se produire, que l'organisme soit impressionné, dans des conditions précises de quantité et de rapprochement des injections de la matière vaccinante.

Ce qui prouve bien que ces extraits sont riches en substances bacillaires, et plutôt en éléments immunisants que toxiques, c'est que, en coïncidence avec des propriétés toxiques très faibles, i's sont très aptes à communiquer au sérum des animaux traités (chèvres) des propriétés spécifiques et surtout la propriété agglutinative.

2° *Sérum.* — Le sérum des chèvres traitées avec nos extraits de ganglions tuberculeux est certainement doué de propriétés spécifiques. Comme on pouvait s'en douter ses propriétés sont complexes : les unes s'adressent à la subs-

tance ganglionnaire, d'autres sont antibacillaires (propriété agglutinative, propriété précipitante).

Ce sérum, donné commematière curative, ne s'est pas montré, plus que les extraits ganglionnaires eux-mêmes,capable d'empêcher l'infection tuberculeuse; mais dans la plupart de nos expériences il l'a modérée.

Là encore nos résultats sont sensiblement meilleurs que ceux obtenus par M. Rodet dans ses expériences préliminaires, ce que nous pouvons attribuer au choix des espèces animales. Pour les lapins, la première et la troisième expérience ont été favorables, la deuxième un peu moins bonne; pour les cobayes,dans nos deux expériences,les résultats ont été meilleurs.

Le sérum nenous ayant jamais paru toxique, et n'ayant pas semblé influencer fâcheusement la nutrition,il y aurait peut-être intérêt à employer des doses de sérum plus élevées. Chez le lapin, l'expérience qui a été la meilleure, est celle dans laquelle la plus grande quantité de sérum a été injectée.

En somme, nous n'avons pas réussi à obtenir, avec les extraits de ganglions tuberculeux, un véritable état d'immunité, ni réussi à guérir la tuberculose avec le sérum. Toutefois les deux produits avec lesquels nous avons expérimenté ne se sont pas non plus montrés inéfficaces.

Nos *extraits ganglionnaires* sont manifestement doués de propriétés, qui déterminent dans l'organisme certains processus d'immunité, en coïncidence avec des effets fâcheux sur la nutrition et cela surtout par l'action de substances d'origine bacillaire.

Le sérum des animaux traités par les extraits possède un certain degré de propriété anti-infectieuse. Ce sérum, s'il n'est pas meilleur que le sérum des précédents expérimentateurs, nous paraît aumoins aussi bon au point de vue du pouvoir anti infectieux (nous n'avons pas étudié son pouvoir antitoxique).

Peut-être faudràit-il reprendre, dans des conditions différentes d'application, cette méthode nouvelle d'immunisation et de traitement antituberculeux, dont les résultats actuels nous paraissent encourageants.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ALEXANDER. — Ueber die Wirkung d. Tuberculin., etc. (Centralbl. f. prakt. Augenkeilk, juin-juillet 1891).

ANDREOLI. — Union médicale du Canada, janvier 1890.

ARLOING (S.) — Lyon médical, 1891, n° 23.

— Leçons sur la Tuberculose, 1892.

ARLOING (F.). — Action favorisante du sérum antituberculeux vis-à-vis de l'infection par le bacille de Koch en cultures liquides homogènes (Société de biologie, 13 juillet et 9 novembre 1901).

ARLOING, COURMONT et NICOLAS. — Étude expérimentale sur la tuberculine TR (IV[e] Congrès de la tuberculose, Paris, 1898, p. 500).

ARLOING et DESCOS. — Des toxines de la tuberculine et de leur action sur le développement de la tuberculose expérimentale (Soc. de biologie, 21 décembre 1901 et 18 janvier 1902).

ARLOING et DUMAREST. — Soc. de biologie, 1898, p. 837.

ARLOING, RODET et COURMONT. — Étude sur la tuberculine de Koch (Annales de l'Université de Lyon, t. VI).

AUCLAIR. — Essais de sérothérapie antituberculeuse à l'aide du sang de poules traitées (Archives de méd. expérimentale, juillet 1896).

— Étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain ; essais de vaccination et de traitement (Thèse de Paris, 1897).

AUFRECHT. — Robert Koch's Tuberkulose-Behandlung (Deutsche Arch. f. Klin. med. Bd XLIX, p. 1).

Babès. — Essais de traitement de la tuberculose par injection de sérum de chiens rendus réfractaires à la tubenculose (IIIe Congrès de la tuberculose, 1893, p. 255).

Babès et Proca. — Sérothérapic de la tubcrculose (Acad. des sciences, 6 janv. 1896).

Balfour. — Notes of Koch's tuberculin (Edimburg med. Journal, 1891, et 1895 p. 647).

Baravelli. — Di un caso di morbo d'Addison curato con la tuberculin (Morgagni, dec , 1891).

Barney. — The tuberculin.test in man (Journal of Boston, V, 1898, p. 210).

Baudach. — Deutsche med. Wochenschrift, 1897, n° 34.

Baumgarten. — Internat. Fetschrift für Virchow., 1891, Bd III.

Baumgarten. — Uber die Einwirkung des tuberkulins. (Internat. Beitrage zur Wissenchaft. med. t. III).

Behring. — Communication au Congr. de Lubeck, sept. 1895 et. Deut. med. Woch. 1895, n° 38.

— Berlin. Thierarztliche Woch. 1901 et Beitrage zur experim. therapie 1902 (*Anal. in* Journal de Physiologie, mars-sept. 1902).

— Soc. de med. int. de Vienne, 12 mars 1903.

— Pathogénèse de la tuberculose pulmonaire et moyens de lutte (Deut. med. Woch, 24 sept 1903 (*Anal. in* journ. phys. 1903, p. 1216).

Benoit. — La tuberculine TR (IVe Cong. de la tub., Paris 1898. p. 505).

Beranech — Sur les tuberculines. Vaccinations (Acad. des sciences, 23 nov. 1903).

Bernardi (de). — Gazetta degli Ospedali, 14 janv. 1896.

Bernheim. — Immunisation tuberculeuse et sérothérapie (IIe Congr. de la tuberculose, 1893, p. 286).

— Soc. de biol., 14 mars 1896.

Bertin et Picq. — De la transfusion du sang de chèvre comme traitement de la tuberculose (Soc. de biol., 20 déc. 1890, p. 719).

Berstchinger. — Erfahrungen über Koch's tuberkulin. in Zurich (Th. Zurich, 1892).

Besnier et Hallopeau. — La méthode de Koch à l'Hôpital Saint-Louis (Annales de dermat. et syphil , fév. 1891).

Blaise. — Sur un cas traité par le sérum de Maragliano (Gaz. hebd., 19 janv. 1896).

Boinet. — Traitement de la tuberculose par le sérum de chèvre inoculée avec de la tuberculine (Soc. de biol., 13 juillet 1895, p. 543).

— Sérothérapie de la tuberculose (Congr. de Lyon, 27 oct. 1894, et Société de biol., 13 juillet 1895).

— XIII[e] Congr. sc. méd. Paris, 1900.

Bondet et Courmont. — Malades tuberculeux traités par la tuberculine (Province médicale, avril 1891).

Borgherini. — Wiener med. Woch., 1891, n° 5.

Bounhiol. — Etude sur la tuberculine TR (Th. de Lyon, 1898).

— Mauvais effet de la tuberculine de Koch dans le traitement de la tuberculose (IV[e] Congr. de la tuberculose, 1898).

Broca et Charrin. — Traitement de la tuberculose cutanée par le sérum de chiens tuberculeux (Soc. de biol., 27 juillet 1895, p. 605).

Brochieri. — Studio clinico e critico sulla tuberculina (Policlinico, nov. 1898).

Bruschettini. — L'immunité contre la tuberculose. (Riforma médica, 26 avril 1899, (*Anal. in.* Journ. physiol., juillet 1894).

Borkart.— Berliner klin. Woch, 1890, n° 53, et Berlin. klin. Woch, 1897, n° 7.

Bussenius und Cossmann — Das tuberculine TR (Berlin. Hirschwald, 1898).

Caffarena. — Pouvoir antitoxique et agglutinant du sérum de cheval normal et immunisé contre la tuberculose (XII[me] Congr. de méd. int. italien., 21 et 31 oct. 1902. *Anal. in.* Semaine méd. 1902, p. 377).

Casarini. — Bassegna di scienze médische, 1896.

Cattaneo. — Gaz. degli ospedali, mars 1896.

Cavagnis. — Acad. des sciences, 1886.

Charrin. — Tuberculose et morve, auto-inoculation et réinoculation (Revue de médecine, 1885, p. 463).

Coghiel. — Koch's tuberculin. at the royal hospital (Lancet, 1891).

— Sequel of a case treated by Koch's tuberculin. (Lancet, 1895).

Courmont et Dor. — Soc. des sciences méd. de Lyon, 27 nov. 1890.
— Congrès pour la tuberculose, 1891.
— De la vaccination contre la tuberculose aviaire ou humaine avec les produits solubles de bacilles de tuberculose aviaire (Archives de méd. exp., 1891, p. 746).

Crescimano. — Riforma medica, mars 1896.

Czaplewski und Rolof. — Tuberkulinwirkung bei Kaninchen und Meerschweinchen (Berl. klin. Woch., 1892, nº 29).

Daremberg. — Bul. de l'Acad. de méd., 1883.
— Congr. des naturalistes allemands, 1896.

Dauriac. — Notes cliniques sur l'emploi de la nouvelle tuberculine TR (Progr. médical, 1897, nᵒˢ 49-50).

Deléage. — La méthode de Koch à l'hôpital Laennec (Gazette méd. de Paris, 1890, nº 52).

Denison. — Antiphtisin (Medical Record, 1895).

Denys. — Sur le traitement de la tuberculose par la tuberculine (IVᵉ Congr. de la tuberculose, 1898, p. 497).

Desplats. — Journal des sciences méd. de Lille, 1898.

Dieulafoy. — Acad. de médecine, 1ᵉʳ déc. 1903.

Dikson. — Koch's méthode of treating tuberculosis (Philadelphia méd. News, 1891, p. 273).

Dubief. — Expériences sur l'inoculation de la lymphe de Koch aux cobayes tuberculeux (Bul. gén. de thérapeutique, 1891, nº 28).

Dujardin-Beaumetz. — Action de la lymphe de Koch chez le cobaye sain (Acad. de méd., 1ᵉʳ fév. 1890).

Engel (S). — Uber die behandlung den tuberkulose mit tuberculin (Berliner Klin. Wochenschrift, 12 mai 1902).

Feilchenfeld. — Therapeutsche Monatschefte, 1890.

Ferran. — Recherches sur la tuberculose et son bacille. Vaccination antituberculeuse. (Revue de médecine, décembre 1901 et janvier 1902).

Feulard. — Traitement de lupiques par le sérum de chien (Soc. franç. de dermat. et syphil, juillet 1891).

Figari. — Recherches expérimentales sur l'obtention d'une antitoxine tuberculeuse (Berl. klin. Woch., 18 janv. 1904. — *Anal. in* Journal Phys., 1904, p. 612).

Flora et Maffuci. — Del azione del bactorium termo sugli animali tuberculotici (Rivista int. di medica e chirurgica, 1886).

Frantzel et Runkwitz. — Deut. med. Woch. 1890, n° 47.

Frentkel. — Deut. med. Woch. 1890, n° 52.

Frenkel et Bronstein. — Berlin. klin. Woch. 19 août 1901.

Frenkel et O. Bronstein. — Medicinskoie obozrénie, 1901. (*Anal. in* Journ. Phys., 1901).

Friedmann, — Deutsche med. Woch, 28 janvier 1904 (*Anal. in* Journal Phys., 1904).

Gamaleia. — Sur le traitement de la tuberculose par la méthode de Koch. (Revue critique. — Arch. de méd. exp., 1891, p. 262).

Gasparini et Mercanti. — Annali di Ottalmol. 1891, p. 128.

Gautrelet. — Le sérum prétuberculeux hypéracide. (IVe Congrès tuberculose, p. 521).

Gilbert (de Genêve). — Gaz. des hôpitaux, 1894.

Gœtsch. — Ueber die behandlung den Lungentuberkulose mit. tuberkulin. — (Deut. med. Woch., 20 juin 1901).

Goldschmidt. — Wirkung des tuberculins, etc. (Münchner med. Woch.).

— Deutsche med. Woch., 17 décembre 1903.

Goschel und Beck. — Münchner med. Woch., 1891, n° 3.

Grancher et Ledoux-Lebard. — Archives de méd. exp., 1891, n° 2.

Grancher et Martin. — Congr. de la tuberculose, juillet 1891.

— Note sur les vaccinations tuberculeuses (Semaine méd., avril 1891).

Grasset et Vedel. — Du diagnostic précoce de la tuberculose par la tuberculine (Acad. de méd., 1896).

Grenier de Cardenal. — Contribution à l'étude clinique du traitement de la tuberculose par le sérum de Maragliano (Thèse de Lyon, 1898-99, n° 59).

Guttmann. — Ueber das Koch'sche Heilverfahren bein lungen tuberkulosen (Berl. klin. Woch., 1890, n° 52).

Hallopeau. — Acad. de méd., 1er déc. 1903.

Héricourt et Richet. — Influence de la transfusion péritonéale du sang de chien sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin (Société de biologie, 2 mars 1889 ; 31 mai, 15 nov. 1890 ; 18 mai 1891).

— Vaccination antituberculeuse (Soc. de biol., 15 novembre 1890, p. 627).

— Immunisation du singe contre la tuberculose (Soc. de biol., 4 mars 1893).

— Vaccination antituberculeuse du chien (Soc. de biol., 17 fév. 1894).

— Expériences sur la sérothérapie dans la tuberculose (Soc. de biol., 12 janv. 1895, p. 13-15).

— Effets de la tuberculose aviaire vaccinant contre la tuberculose humaine chez les singes et les chiens (Soc. de biol., 23 janv. 1892, p. 59).

Hirschfelder. — L'oxytuberculine (Rapport de Gros) (IVe Congrès de la tub., 1898, p. 482).

Huber. — Uber thierversuche mit dem neuen tuberkulin. (Berl. klin. Woch., 1898).

Hunter. — La composition de la tuberculine (The Britisch med. journal, nov. 1891).

Jaccoud. — Action de la lymphe de Koch sur le sujet sain (Acad. de méd., 1894).

Jacquerod. — Traitement de la tuberculose par le sérum de Marmoreck (Revue de méd., 10 mai 1904).

Janson. — Nouvelle méthode de traitement de la tuberculose chirurgicale (Arc. de méd. exp., 1897, p. 319).

Jarisch. — Wiener klin. Woch., 1890, n° 50.

Kaposi. — Wien. klin. Woch., 1891.

Kitasato. — Traitement de cobayes tuberculisés par la tuberculine (Zeitschrift f, Hyg, Bd XII).

Klebs. — Deut. med. Woch., 5 nov. 1891.

— Wiener med. Woch., 11 avril 1891.

Koatzer. — Uber die Dauerheilungen von Lungenschwind sucht unt tuberkulin (Zeitsch f. Hyg. XIV-2).

Koch. — Congrès de Berlin, 4 août 1890.

— Heilmitter gegen tuberk. (Deut. med. Woch., 13 août 1890).

— Deutsch. med. Wochenschrift, 1890, n° 46 et suivants.

— Berliner klin. Woch., 1890, n° 48 et suivants.

— Uber neue tuberkulinpræparate. (Deut. med. Woch., 1er avril 1897).

— De l'agglutination et de ses rapports avec le traitement de la tuberculose (Deut. med, Woch. 28 nov. 1901).

Kohts. — Thérapeut. Monatscheft, 1891.

KOSSEL. — Orvozi hetisznilc, 1897.

KOSTENITSCH. — De l'évolution de la tuberculose provoquée chez les lapins par les bacilles morts et son traitement par la tuberculose (Arch. de méd. exp. 1893, p. 1.)

LAJARRIGE. — Soc. de biol., 27 juin 1896.

LANDOUZY. — Les Sérothérapies, Paris 1898.

LANDOUZY. — IVe Congr. de la tub., 1898.

LANGHERANS. -- Deut. med. Woch., 1898, n° 22.

LECLERC. — Sur le traitement de la tuberculose par la tuberculine TR. (IVe Congr. de la tub., 1898).

LE DENTU. — Acad. de med, 1er déc. 1903.

LICHTENSTEIN. — Deut. med. Woch., 1891, n° 3

LENHARTZ. — Erfahrungen mit dem Kochschen Heilmitsel (Deut. med. Woch., 1890, n° 51).

LÉPINE. — Soc. des Sciences méd. de Lyon, 29 nov. 1890.

— Sérothérapie antituberculeuse. Méthode de Richet et Héricourt en clinique (Sem. méd., 21 janvier 1891).

LETULLE et PERRON. — La nouvelle tuberculine de Koch (Presse méd., 21 août 1897).

LEVY. — Centralb. f. Bakt .1903, 701-703.

LEWASCHOFF. — Wirkung's tuberkulins (Wratsch, 1897, nos 30-31).

LUCAS-CHAMPIONNIÈRES. — Acad. de Méd., 8 déc. 1903.

LUPAY. — Contribution à l'étude de la sérothérapie antituberculeuse (Th. de Bordeaux, 1901).

MAFFUCCI E DI VESTRA. — Recherches expérimentales sur la sérothérapie dans l'infection tuberculeuse (Centralb. f. Bakt., t. XIX, n° 6-7, p. 208. — (Anal. *in* Arch. de méd. exp., juillet 1896).

MARAGLIANO. — Sérothérapie antituberculeuse (Congrès de Bordeaux 1895).

— Le sérum antitub. et son antitoxine (Revue de la tuberculose, 1896, p. 131).

— Première statistique du traitement de la tuberculose par le sérum de Maragliano (Gazette méd. lombarde, 20 avril 1896).

— Société de biol , 12 janvier 1897, p. 561.

— A proposito della nuova tuberculina di Koch (Gazetta degli ospedali, 1897, n° 81).

MARAGLIANO. — IVe Congrès de la tuberculose, 1898.

— La serotherapia nella tuberculosi, 1899.

— La lutte et l'immunisation de l'organisme contre la tuberculose (Congrès de Madrid, 1903).

— Berl. klin, Woch., 1903, n° 25 (*Anal. in* Journ. Phys. 1903, p. 973).

MARFAN. — De l'immunité conférée par l'action d'une tuberculose locale pour la phtisie pulmonaire (Archives gén. de méd. 1886, pp. 423 et 575).

MARMORECH. — Sérum et vaccin antituberculeux (Archives gén, 4 de med., 24 nov. 1903).

MAURANGE. — Effets de la tuberculine dans un cas de méningite tuberculeuse (Gaz. hed. de méd. et de chirurgie, 1896, n° 89).

MERKEL. — Deut. med. Woch., 1891, n° 2.

METCHNIKOFF. — L'Immunité, Paris 1901.

MIRCOLI. — Congrès de Naples, 1900.

MŒLLER — Immunisation active contre la tuberculose (Zeitschrift tub. and Heilstättenwesen. 1904. — *Anal. in* Journ. Phys. 1904, pp. 403 et 611).

MŒLLER et KAYSERLING. — Veber die diagnostiche and thérapeutische Verwendung des Tuberkulins (Zeits. tub. and. Heils., 1902. — *Anal. in* Journ. Phys., sept. 1902)

MOGGI. — Policlinico, I, 1896. Rome.

MONOD. — Acad. de Méd, 1er déc. 1903.

MONTALT. — Progrès méd, 30 avril 1904.

MORITZ. — Die Koch'sche Behandlung (Saint-Pétersbourg, med Woch, 27).

NEUFELD. — Ueber immunisirung gegen Tuberk. (Deut. med. Woch., 10 sept. 1903).

NIEMANN. — De l'immunité vis à-vis de la tuberculose et de la substance antituberculeuse (Centralbl. f. Bakt., t. XIX, p. 214. — *Anal. in* Arch. de méd. exp., juillet 1896).

PÉRON. — Sérothérapie tub. naturelle chez l'homme (Soc. de biol., 22 oct. 1898).

PETERS. — Sur le traitement par la tuberculine (Munch. med. Woch, 1897).

PETRUSCHKY. — Neutuberkulin (Berl. klin. Woch., 1898).

PETRUSCHKY. —La tuberculine de Koch et ses applications à l'homme (Berlin. klin. Woch., fév. 1904. — *Anal. in* Journ. Phys., 1904).

PFULH. — Zur behandlung tuberkulose Meershweinchen mit tuberkuline (Zeitsch. f. Hyg., 1892, p. 256).

PINARD. — Sérum de chien chez les nourrissons tuberculeux (Annales de gyn., nov. 1891).

POPOFF. — Berlin. klin. Woch., 1891, n° 35.

POTTENGER. — The therapeutic Gazette, 15 janv. 1902.

PRIOR. — Munchn. med. Woch., 1891, n° 57.

RAW. — The treatment of tuberculosis by tuberculin TR, Londres.

REDON et CHENOT. — Sérothérapie dans la tuberculose (Soc. de biol., 29 juin 1895, p. 493).

RÉGNIER. — Sur le traitement de la tuberculose par le sérum de Maragliano (Progrès méd., 1896, n°s 6-41).

REMBOLD.—Heilwirkung des tuberkulins (Zeitsh. f. Hyg., 1897, p. 241).

RENZI. — Sulla cura della tuberculosi cal methodo di Koch (Rivista clin. et thérap. 1891).

— Sulla azione del siero Maragliano (Riforma méd., 1896, p. 187).

RHYN. — Tuberculose et tuberculines (Journal méd., de Bruxelles, 1898, n° 35.)

RODET. — Bulletin de la Société de biologie, 1891, p. 907.

— Essais de traitement de la tuberculose expérimentale et d'immunisation antituberculeuse par émulsion de ganglions tuberculeux (Société de biol., 25 juillet 1903).

ROTSCHILD ET BRUNIER. — Sur le sérum de Marmoreck (Progrès méd., 23 avril 1904).

ROSENBACH. — Deut. med. Woch., 1891, n°s 2-3.

ROSENFELD. — Deut. med. Woch., 1891, n° 14.

RUMPFT ET GUINARD. — Recherches sur la séroagglutination tuberculeuse (Presse méd., 22 avril 1902).

SATTLER. — Uber dic Wirkung den tuberkulin., etc. (Deut. med. Woch, 1892, n°s 1 et 2).

SCARPA. — Congr. ital. de med. int., Rome, 1896.

SCHUTZE. — Deut. med. Woch.) 1897, n° 28.

SCHWAM. — Fahl. von tuberkulin... etc. (Deut. med. Woch., 1891, n° 3).

SCHWEINITZ. — Philadelphia med. new., 8 déc. 1894.

SCHWEINITZ. — Traitement de la tuberculose par le sérum antitoxique (IV° Congr. de la tub., 1898).

SCIOLLA. — Sur la tuberculose expérimentale (Congr. ital. de méd. interne, *in* Semaine méd., 1896, n° 55).

SEMNOLA. — Intern. Klin. Rundschen., 1891, n°s 1-4.

SPENGLER. — Combinirte tuberculin-tuberculocidin Behandlungen (Deut. med. Woch., 1892, n° 14).

— Centralbl. f. Bakt., 18'7, p. 623.

STILLER. — Deut. med. Woch., 1890, n° 5.

STITT THOMSON. —Notes on the use of Koch's tuberculin (E limb. me d. Journ., 1891).

STRAUSS. — La tuberculose et son bacille (Paris, 1895).

TAYLOR. — Clinical results from the use of tuberculin. (Medicine, 1895, n° 7).

TESTI E MARZI. — Cura della tuberculosi colle inalazione de bacterium termo (Gaz. degli ospedali, 1885, n°s 60-61).

THOMASSEN — L'immunisation des jeunes bovidés contre la tuberculose (Revue de méd. vétérinaire, 15 janv. 1903).

THOMER. — Uber der genbrauch von tuberculine (Deut. med. Woch. 1893, n° 37).

TOMA. — De l'antagonisme entre le bacterium termo et le bacille tub. (Centralb f. Kl. med., 1889, p. 210).

VAQUIER. — La tuberculine TR chez les enfants (IVe Congr. de la tuberculose, 1898).

VIDAL. — Essais du sérum de Maragliano (Montpellier médical, 1896, Janv. et supplément).

VOGEL. — Klin. erfahrung mit dem K. Heiverfahren (Munchn. med. Woch., 1891, n°s 9-11).

WAHLEN. — Société de biologie, 13 et 30 janvier 1904.

WEIGERT. — Les tuberculines (Thèse de Lyon, 1901-1902, n° 123).

WEISS. — Klin. Monasth. f. Aug. 1891 juin.

WICKHAM. — British Journ. of Dermat., 1891.

WISSMANN. — Archiv. von Virchow, 1892, Bd. 129.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 1er juin 1904.
Le Doyen,
MAIRET.

Vu et permis d'imprimer:
Montpellier, le 1er juin 1904.
Le Recteur,
A. BENOIST.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque !


SOME TIGHT
GUTTERS